

## Artículos

- [Introducción](#)
- [Definiciones](#)
- [De la secuencia a la función \(5\)](#)
- [La importancia de la función de las proteínas \(6\)](#)
- [Proteómica para el estudio del gen y genomas \(7\)](#)
- [Polimorfismo nucleótido simple \(single nucleotide polymorphism SNP\) \(8-10\)](#)
- [Fármaco genética en la práctica médica \(11\)](#)
- [Variantes genéticas que afectan la respuesta a medicamentos y su toxicidad](#)
- [Avances recientes en terapia genética](#)
- [Uso apropiado y consideraciones éticas](#)
- [Bibliografía](#)

## Actualidad

## Implicaciones del proyecto genoma en la práctica clínica

Fecha de recepción: 31/12/2000

Fecha de aceptación: 31/12/2000



Desde que el tema del "Proyecto Genoma" ha ocupado la atención del mundo entero, continuos debates han surgido en la palestra pública de diversos países, especialmente el referido a sus repercusiones en el campo de la medicina y la biología. A continuación, el autor nos presenta un breve estudio, donde son tratados diversos tópicos como: el conocimiento de la "Revolución Genética", la importancia de la función de la proteína, el papel de la fármaco genética en el paciente y las implicaciones y reflexiones éticas de un tema calificado por muchos como controversial.

## Juan Marques

[juan.marquez@aventis.com](mailto:juan.marquez@aventis.com)

Cardiólogo

Sección de Cardiología Experimental,  
Instituto de Medicina Tropical,  
Universidad Central de Venezuela

## Introducción



En 1866, el monje alemán Gregor Mendel publicó sus resultados de los experimentos que dieron inicio a los estudios de la genética. En 1919, se publica el primer estudio sobre los grupos sanguíneos, un estudio crítico que demuestra cómo la raza humana puede responder a patrones genéticos con un gen simple y sus variantes (alelos) (1), aún cuando, sólo hasta 1993, se determinó que estos alelos eran tres y no dos como se pensó originalmente (2).

Watson y Crick describieron en 1953 la estructura de doble hélice de la secuencia de bases de nucleótidos, que constituyen la base del ADN (3).

Desde 1990, el proyecto del genoma humano ha estado trabajando para realizar el mapa completo del genoma. Este mapa consiste en aproximadamente 3 millones de pares de bases que codifican los 80 a 100.000 genes localizados en 23 cromosomas (4). El 26 de junio del 2000, una conferencia de prensa anunció que el 90 % del código genético humano había sido descifrado. El 12 de Febrero del 2001 se anuncia que los seres humanos son similares en un 99.8 % de su carga genética siendo diferenciados solamente por el 0.2 % restante.

El término de "enfermedad genética" tendrá un nuevo contexto totalmente diferente al de un extraño síndrome de características devastadoras. La revolución genética es una realidad por lo menos en lo que se refiere al conocimiento de base. Sus consecuencias en la medicina son tremendamente prometedoras, sin embargo, deben tomarse con mucha precaución, porque el sueño de un mundo libre de enfermedades aún está lejano.

Para el clínico es importante irse adentrando poco a poco en este nuevo mundo, por lo cual esta revisión no pretende ser otra cosa que un resumen sobre el estado actual del conocimiento del genoma humano y algunas de sus potenciales implicaciones.

## Definiciones

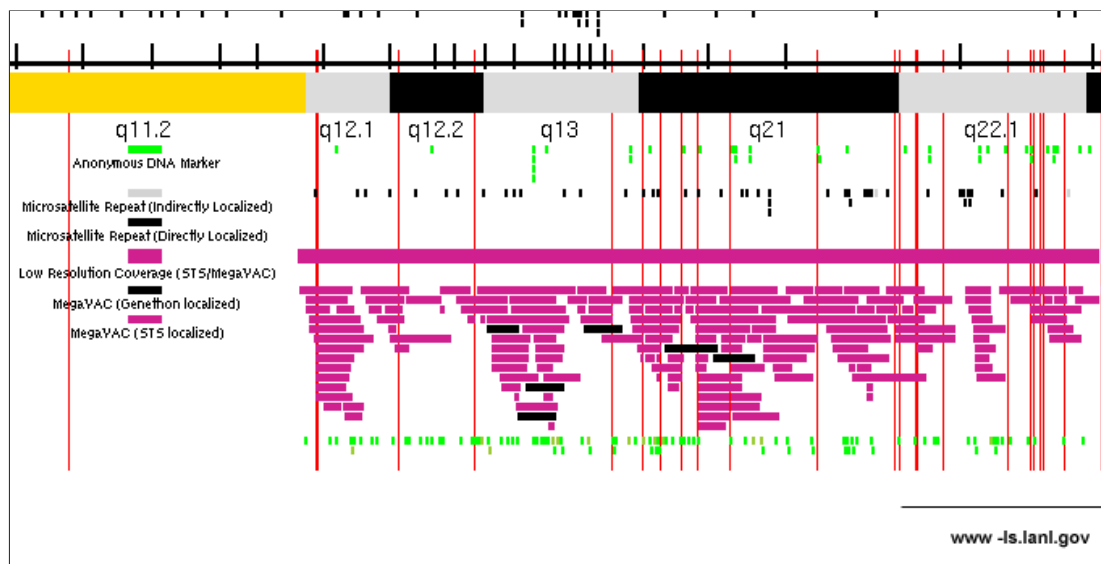
Como este se trata de un campo novedoso, para la mayoría de los clínicos, es importante aclarar algunas de las definiciones:

**Gen:** secuencia de la cadena de nucleótidos que codifica un ARN

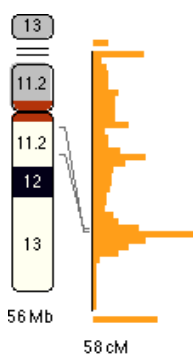
**Genoma:** Cantidad total de ADN de un organismo o célula

**Genómica:** Estudio de todo el ADN contenido en un organismo o en una célula

**Mapa Genético:** Es la representación de la localización de los genes en los cromosomas



### De la secuencia a la función (5)



Con la vasta acumulación de datos sobre las secuencias de bases de ADN, los investigadores van teniendo cada vez más claro que la secuencia del genoma no es suficiente para determinar la función biológica. Existen alrededor de 100.000 genes funcionales en el hombre, pudiendo existir variaciones funcionales en cualquiera de ellos. Una célula depende, para su sobrevivencia, de múltiples vías metabólicas y regulatorias. No existe una relación lineal entre el gen y el complemento proteico o "proteoma" de la célula.

Una vez que la información del genoma está disponible para un organismo en particular, el reto es identificar las partes que permitan determinar su función. La denominada era "post-genómica" es conocida también como "genómica funcional". El entendimiento de la función no es sencillo. La biología computacional identifica la proteína que produce un determinado gen, por ejemplo una kinasa, sin embargo, la bioquímica desea conocer cuál es el sustrato, la biología celular desea saber su localización intracelular y su sitio de acción, el genetista desea conocer qué vía afecta y el fisiólogo desea conocer qué órgano afecta.

[www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)

La genómica funcional de un organismo, cuyo genoma se conoce por completo, es la habilidad de monitorear simultáneamente todos los eventos potenciales, que pueden ser tanto la expresión de genes en el ARN o, a nivel de proteínas, todas las posibles interacciones proteína-proteína, todos los alelos de los genes que pueden afectar la función o todos los sitios de unión de la proteína al genoma.

### La importancia de la función de las proteínas (6)

Las proteínas son los principales catalizadores, elementos estructurales, mensajeros y máquinas moleculares de un tejido biológico. La visión clásica de la función de la proteína se enfocaba en la acción de una simple molécula de proteína. Esta acción podría servir de catalizador o unirse a otra molécula. Hoy, este tipo de función se denomina "función molecular", para distinguirla de la visión expandida de la función. En la visión expandida, la proteína es definida como un elemento dentro de una red de interacciones. Varios términos se han intentado acuñar para esta visión expandida como "función contextual" o "función celular". Sea cual fuere el término, lo cierto es que la función de una proteína depende de las interacciones con otras moléculas.

### Proteómica para el estudio del gen y genomas (7)

La proteómica se divide en tres áreas principales:



1. Micro-caracterización de proteínas, para una identificación a gran escala y modificaciones post-translocacionales
2. "Muestra diferencial", para comparar niveles de proteínas con el fin de analizar su aplicación en diferentes patologías
3. Estudio de la interacción proteína-proteína, usando técnicas como espectrómetro de masa.

Debido a que la relación entre genoma y función celular no es lineal, el estudio de las proteínas ayudará de manera significativa en el desarrollo de nuevos elementos terapéuticos.

### Polimorfismo nucleótido simple (single nucleotide polymorphism SNP) (8-10)

Cuando se realizó el Proyecto Genoma, el mismo se basó en pequeñas piezas de muchos seres humanos. El hecho es que no existen, salvo el caso de los gemelos homocigóticos, dos personas con la misma carga genética. Pequeñas diferencias que pueden estar representadas por tan solo una base de aminoácidos, en una determinada región del gen, son capaces de generar respuestas distintas a la enfermedad. Estas variaciones o "polimorfismo" (SNP) son la base para la aplicación individualizada del análisis genético. La genética humana y médica no podrán existir sin el conocimiento de estas variaciones.



¿Qué es un SNP? Una secuencia de ADN es una combinación lineal de cuatro nucleótidos; comparando dos secuencias, posición a posición, cuando se encuentra que existe alguna diferencia en los nucleótidos en la misma posición, eso es SNP. Se estima que comparando la secuencia de dos ADN humanos se encontrará un SNP cada 1000-2000 nucleótidos. Esto pudiera no sonar demasiado, pero no debemos olvidar que existen alrededor de 3.2 millones de nucleótidos en el genoma humano, lo cual representa la existencia de 1.6-3.2 millones de SNP. Recientemente se publicó el mapa de 1.42 millones de SNP (10)



El principal uso del mapa de SNP será la contribución individual de cada gen a las enfermedades que tienen bases complejas y que involucran varios genes. La variación de la secuencia del genoma lleva consigo nuestras diferencias en sensibilidad o protección para un determinado tipo de enfermedad, la edad de inicio de la misma y la forma cómo el organismo responderá al tratamiento. Por ejemplo, ya conocemos que una simple diferencia de base en el gen de la Apo E se asocia con la enfermedad de Alzheimer, y que una simple variación en el gen CCR5 del receptor de la quimokina lleva consigo a una mayor resistencia al HIV y al SIDA (9).

### Fármaco genética en la práctica médica (11)

Cada ser humano es el fruto de la interacción entre sus genes y el medio ambiente que lo rodea. La farmacogenética estudia cómo las diferencias genéticas influyen en la variabilidad de la respuesta de cada paciente a un determinado medicamento. La posibilidad de disponer de un perfil predictivo de respuesta y tolerabilidad a un fármaco en particular, cambiará por completo la práctica y el aspecto económico de las medicinas. ¿Cómo sabrá el médico cuáles pacientes responderán al tratamiento y cuáles presentarán efectos secundarios? La respuesta estará en los análisis especiales realizados en los ensayos clínicos.

El análisis del SNP determinará las características de los pacientes en los cuales el tratamiento ha sido efectivo, el de los pacientes donde el medicamento no es efectivo o el de los pacientes donde se presentarán efectos secundarios. El hecho clínico de que las dosis de medicamentos deberían ser individualizadas ha sido aceptado por años. La presencia de polimorfismos, en los genes que codifican el cromosoma P450 y otras enzimas claves en el metabolismo de las

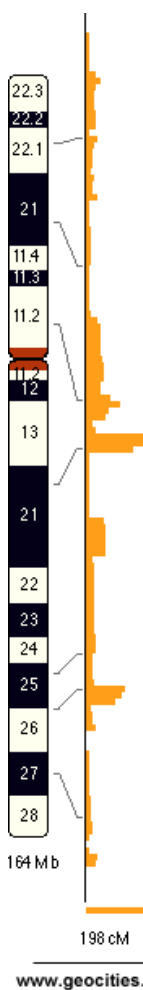


drogas, llevan a concentraciones diferentes en sangre y, con ello, a diferentes efectos terapéuticos e, igualmente, a distintos efectos no deseados.

Asumamos que existe una droga hipotética para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer que tiene dos propiedades. La primera es que la vida media del medicamento, varía de acuerdo a la función del citocromo P 450 y, por lo tanto, de sus polimorfismos. La segunda propiedad es que existe una mayor posibilidad de eficacia en pacientes con determinado perfil farmacogenético. La "prueba genética" del SNP podría determinar el medicamento específico para este paciente, mientras que el análisis de la "prueba genética" del citocromo P 450, determinaría el plan de dosificación del mismo. Es importante resaltar que este tipo de "pruebas genéticas" no tienen ninguna relación con pruebas para determinar riesgo de enfermedad o transmisión mendeliana, sin embargo, todas

reciben el mismo nombre.

### Variantes genéticas que afectan la respuesta a medicamentos y su toxicidad



Las variantes genéticas pueden actuar a varios niveles ya conocidos:

- a.- Citocromo P 450
- b.- Enzimas que activan o inactivan medicamentos
- c.- Transportadores
- d.- Receptores.- Otras enzimas

#### a.- Citocromo P 450

Algunos medicamentos interactúan sólo con una de las enzimas del Citocromo P 450 (CYP), mientras que otras lo hacen con dos o más isoenzimas. La presencia del CYP2D6 no lleva a la clasificación de metabolizadores pobres o extensos. Por ejemplo, el CYP2D6 convierte por demetilación oxidativa la codeína en morfina, el metabolito analgésico activo (12). Los metabolizadores pobres de CYP2D6 (alelos nulos, sin actividad catalítica), no responderán bien a la codeína. Otra enzima, la CYP2A6, es la encargada de inactivar la nicotina. Aquellos pacientes con mutaciones de la enzima que fallen en su acción, tendrán mayor nivel de nicotina en la sangre y mayor adicción (12).

#### b.- Enzimas que activan o inactivan medicamentos

En los ejemplos de enzimas, que activan o inactivan medicamentos, tenemos algunos casos relacionados con el cáncer. Los pacientes homocigóticos con alelos nulos de la enzima TPMT (thiopurine methyl transferase), que ocurre en un 0,3 % de la población, tendrán actividad de la enzima, representando un alto riesgo de toxicidad para la tioguanina (utilizada en tratamiento de leucemias) y del azatioprine (inmunosupresor), a menos que la dosis sea reducida drásticamente (13,14). Los pacientes heterocigóticos necesitan la mitad de la dosis (13,14). En contraste, la inactivación de la enzima NAD(P)H, cuando presenta mutaciones, protege contra los metabolitos tóxicos de la mitomicina C, sin embargo, también disminuye la eficacia antitumoral (15).

#### c.- Transportadores

El primer ejemplo relevante fue el hallazgo de que la proteína de resistencia multidroga MDR-1 servía como transportador para extraer numerosos medicamentos de la célula. La sobre expresión del MDR-1 en tumores, se ha asociado con una mayor resistencia a la adriamicina, platicaxel, entre otros (16). En contraste, una variante del MDR-1 ha sido asociada con bajos niveles de MDR-1 alterando la distribución de los medicamentos, resultando, entre otros, en una mayor incidencia de toxicidad digital (17). Una variante genética del transportador Na-H (NHE1), que sirve de lugar de acción para el diurético amiloride, llevaría consigo a una resistencia al medicamento, mayor efectos tóxicos y acidosis crónica.

#### d.- Receptores

El ejemplo clásico es el polimorfismo de receptores beta 2 adrenérgicos. Una SNP que resulta en la sustitución del R16G, ha demostrado una "down-regulation" de los receptores beta2 lo que hace al paciente refractario al tratamiento con agonistas beta-adrenergico (ej. Albuterol) (18)

#### e.- Otras enzimas

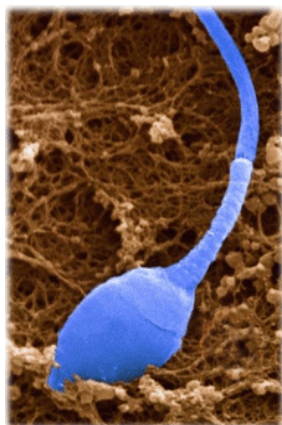
La proteína ester coleteryl transferasa (CETP) se encarga de estimular el intercambio de lípidos entre las lipoproteínas y puede promover la aterogenicidad de las LDL. Kuivenhoven y Col. estudiaron la relación entre los polimorfismos de la CETP y la respuesta a la pravastatina. Los pacientes con los alelos B1-B1 responden al tratamiento y disminuyen la progresión de la aterosclerosis, mientras que los pacientes con alelos B2-B2 (16 % de los tratados) son refractarios al tratamiento (19).

### Avances recientes en terapia genética

En enero del 2001, se publicó en el Clinical Cancer Resaearch un estudio clínico, el cual demuestra que en INGN 201 (adenoviral-p53) puede estimular al sistema inmune celular humano para destruir selectivamente células cancerosas, donde existe una sobre-expresión del

den del p 53 . El gen del p 53 está sobre-expresado en aproximadamente el 50 % de los casos de cáncer . El INGN 201 es una droga basada en genética que se encuentra en Fase III de investigación, en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

### Uso apropiado y consideraciones éticas



La evaluaciones genéticas muestran la posibilidad de que el hombre en el futuro disfrute de un menor riesgo de padecer enfermedades, de una mayor capacidad de controlarlas y de recibir el tratamiento adecuado. Sin embargo, no debemos dejar que esta promesa cierre la participación de la ética.

Existen numerosas interrogantes que se deberán aclarar antes de disponer de pruebas de aplicación en la población general. ¿El paciente tiene o no el derecho de conocer si es portador de una predisposición a una determinada enfermedad como, por ejemplo, cáncer o enfermedad cardiovascular? ¿El empleador o el gobierno deben conocer esta información? ¿Toda la población debe ser sometida a evaluación de riesgo genético con el fin de facilitar políticas de salud?

La meta no es eliminar todos los genes causantes de enfermedad. Cada uno de nosotros es portador de, al menos, tres o cuatro genes relacionados con determinadas patologías. La investigación científica nos muestra que existe una tasa constante de mutación en la población general, por lo cual, nuevos genes causantes de dolencias continuarán apareciendo. Para eliminarlos deberíamos acabar con la raza humana; la meta debe ser ofrecer el mejor tratamiento posible para la persona en riesgo y sus familiares.

### Bibliografía

1. **Hirszfeld L, Hirszfeld H.** Anthropologie. 1919;29:505-37
2. **Crow JF.** Genetics 1993;133:4-7
3. **Watson JD , Crick FHC .** Molecular structure of nucleotid acids. Nature 1953;171:731-4
4. **Carrico J.** Human Genome Project and Pharmacogenomics: Implication for pharmacy. J Am Pharm Assoc 2000;40(1):115-6
5. **Vukmirovic OG , Tilghman SM .** Exploring the genoma space. Nature 2000 ; 405 : 820-22
6. **Eisenberg D Marcotte EM, Xenarios I , Yeates TO.** Protein function in the post-genomic era . Nature 2000 ; 405: 823-6
7. **Pandey A, Mann M .** Proteomics to study genes and genomes. Nature 2000: 405: 837-46
8. **Chakravarti A.** Single nucleotide polymorphism ...to a future genetic medicine. Nature 2001;409:822-3
9. **Stoneking M.** Single nucleotid polymorphisms: From the evolutionary past..... Nature 2001;409:821-2
10. The International SNP Map Working Group. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. Nature 2001;409: 928-33
11. **Roses A.** Pharmacogenetics and the practice of medicine. Nature 2000;405:857-865
12. **Sellers EM, Tyndale RF.** Mimiking gene defects to treat drug dependance. Ann N Y Acad Sci 2000;909:233-46
13. **Kryetsky EY, Evans WE.** Pharmacogenetics of cancer therapy. Am J Hum Genet 1998;63:11-16
14. **Lennard L, Van Loon JA, Weinshilboum RM.** Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity. Clin Pharmacol Ther 1989;46:149-54
15. **Gaedigk A, Tyndale RF, Jurima-Romet M et al.** NAD(P)H quinone oxioreductase : polymorphisms and allele frequencies in caucasian, chinese and canadian native indian and inuit populations . Pharmacogenetics 1998;8:305-13
16. **Roninson IB, Chin JE, Cjoi K et al.** Isolation of human mdr DNA sequences amplified in multidrug resistant KB carcinoma crells. Proct Natl Acad Sci USA 1986;83:4538-42
17. **Hoffmeyer S, Burk O, von Ritche O et al.** Functional polymorphism of the human multidrug resistance gene. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:3473:78
18. **Ligget SB.** Pharmacogenetics of relevant targets in asthma. Clin Exp Allergy 1998;28 (suppl 1) 77-9
19. **Kuivenhoven JA, Jukema JW, Zwinderman AH et al.** The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. N Eng J Med 1998;338:86-93

**NOTA:** Toda la información que se brinda en este artículo es de carácter investigativo y con fines académicos y de actualización para estudiantes y profesionales de la salud. En ningún caso es de carácter general ni sustituye el asesoramiento de un médico. Ante cualquier duda que pueda tener sobre su estado de salud, consulte con su médico o especialista.