

FARMACOGENÉTICA Y FARMACOGENÓMICA

◆ Hitos en la evolución de la farmacogenética

Siglos 5 a 10 a. C.: Pitágoras describió la intoxicación por ingestión de habas (*favism*) que se presenta en algunos individuos; en la mayoría de las personas no hay intoxicación.

1866: Johann Mendel enunció los principios fundamentales (tres leyes) sobre la herencia genética.

1873: A. Schneider los cromosomas y su división en el proceso de mitosis.

1883: E. Beneden describió la meiosis.

1956: Werner Kalow, de la Universidad de Toronto, identificó las alteraciones genéticas responsables de la apnea, es decir, la interrupción de la respiración, en algunos pacientes tratados con la succinilcolina.

1960: Arno Motulsky explicó las diferencias étnicas en los casos de anemia hemolítica provocada por el antipalúdico primaquina.

1961: se estableció la asociación entre el polimorfismo de la enzima N-acetiltransferasa, el metabolismo y la toxicidad de la isoniacida, usada en el tratamiento de la tuberculosis.

1962: Kalow publicó su libro *Farmacogenética: la herencia y respuesta a los medicamentos*.

1966: se describió el síndrome de hipertermia maligna provocado por la succinilcolina y por anestésicos generales como el halotano.

1975: Michael Eichelbaum identificó las variaciones individuales en el metabolismo de la esparteína, un tranquilizante muscular.

1977: Robert Smith, de la Universidad de Londres, observó una deficiencia en el metabolismo de la debrisoquina, antihipertensivo que causa una intensa caída de la tensión arterial.

1981-1990: se demostró que la enzima CYP2D6 es la responsable del metabolismo de la debrisoquina y de la esparteína, y que el gen CYP2D6 es polimórfico, del cual se describen hoy más de 70 alelos variantes. Se estableció la clonación y la secuencia de los genes de los receptores de la insulina y del receptor beta 2-adrenérgico.

1991-2000: se identificó el polimorfismo del gen del receptor de la rianodina, responsable del síndrome de hipertermia maligna.

Se obtuvo la clonación, secuencia e identificación del polimorfismo de innumerables genes que afectan los receptores, los transportadores y el metabolismo de las enzimas de varios tipos de medicamentos.

2001: se desarrolló el proyecto *Genoma humano*.

A mediados del siglo XIX se introdujeron algunos marcadores para el suministro de los

medicamentos, que se constituyeron en los pilares clínicos: edad, peso, enfermedades concomitantes, medicamentos, estado nutricional y exposición al medio ambiente. Al acoplar estas características específicas con los perfiles dosis-respuesta en poblaciones heterogéneas, se establecieron las bases para el empirismo en la terapéutica de los medicamentos que continuaron guiando la práctica anestésica la que cambió apenas a mediados del siglo XX.

A finales de 1800 se comenzaron a observar las grandes variaciones en las respuestas a los medicamentos en la población. El tiempo de inicio, la potencia y la duración de la mayoría de los medicamentos utilizados en el perioperatorio contribuyeron a tales diferencias críticas.

El papel de los factores genéticos se reconoció inicialmente en la identificación del sexo y las razas como bases de las diferencias entre los individuos en la eficacia y toxicidad de los medicamentos. A mediados del siglo XX se conocieron principios de genética más sofisticados lo que permitió confrontar mejor los problemas del anestesiólogo y sus pacientes. Aún en la actualidad, los instrumentos de la evaluación farmacogenética en la práctica anestésica son notoriamente insuficientes: consisten sólo en unas pocas preguntas sobre la historia médica familiar en la evaluación preoperatoria.

El principal papel de los agentes anestésicos y adyuvantes en la génesis de la medicina científica se ha recapitulado en el origen de la disciplina de la farmacogenética. Hacia 1880, Freud observó diferencias individuales en la respuesta a la cocaína en animales de laboratorio –concomitante con el descubrimiento de la química orgánica–, que los medicamentos se excretaban del cuerpo en forma variable y que dicha variabilidad en las vías relevantes obedecía a las leyes de la herencia descritas por Mendel.

Según Garrods, las diferencias en los procesos bioquímicos determinadas genéticamente podrían ser la causa de las reacciones adversas después de la administración de los medicamentos. Kalow reportó efectos prolongados de la succinilcolina en pacientes sometidos a terapia de choques eléctricos, debido a la susceptibilidad generada por la deficiente actividad de la colinesterasa plasmática, heredada como un rasgo autosómico recesivo. Esta observación, también relacionada con reportes de hemólisis inducida por la primaquina asociada con deficiencia de G6PD (*glucose-6-phosphate dehydrogenase*) en soldados durante la segun-

da guerra mundial y con neuropatías periféricas en acetiladores lentos de isoniacida, motivó a Motulsky a reconocer las idiosincrasias heredadas en la eficacia y en las reacciones adversas y estimuló a Vogel a proponer el término de farmacogenética. Coincidiendo con estos estudios, en 1960, Denborough fue el primero en reconocer la hipertermia maligna como un trastorno autosómico dominante.

◆ Bases genéticas

La genética estudia la forma como las características de los organismos vivos, ya sean morfológicas, fisiológicas, bioquímicas o de la conducta, se transmiten, se generan y se expresan de una generación a otra bajo diferentes condiciones ambientales.

La genética, que involucra todo lo relativo a la herencia, tanto en personas, como en animales y vegetales, se ha convertido en uno de los campos más prometedores de la ciencia pero, también, de la economía porque de sus avances dependen factores clave como la salud o la mejora de las cosechas.

El término “farmacogenómica” fue introducido hacia 1990 como una amplificación de los fragmentos del ADN humano por la reacción en cadena de la polimerasa y se refiere, generalmente, a la correlación de los rasgos específicos del fármaco con amplias variaciones del genoma en la secuencia del ADN, mientras que la “farmacogenética” determina un enfoque más claro sobre la genealogía tradicional y el análisis de la población de efectos genéticos únicos. En la práctica, se usan los dos términos indistintamente pues ambos implican el estudio de la influencia de la diversidad genética sobre la respuesta al medicamento.

Puede ser una de las aplicaciones clínicas más inmediatas del *Proyecto del genoma humano* y puede llegar muy pronto a ser una práctica normal para muchos de los trastornos y medicamentos. Se considera que anualmente más de dos millones de pacientes hospitalizados presentan reacciones adversas graves en los Estados Unidos, que pueden reducirse mediante: la modificación de la selección del fármaco; la variación de las dosis en pacientes con pobre capacidad metabólica por la variación genética de sus enzimas, o el desarrollo de medicamentos que no requieran las vías metabólicas con variabilidad genética adversa.

En una revisión, Phillips y colaboradores valoraron el papel potencial de la farmacogenómica en la reducción de la incidencia de reacciones medicamentosas adversas. Identificaron 27 fármacos frecuentemente relacionados con reacciones adversas y observaron que en 59% existía en su metabolismo, por lo menos, una enzima con un alelo variante que ocasionaba un pobre metabolismo. Se sabe, además, que únicamente en 7% a 22% de los fármacos seleccionados al azar su metabolismo incluye enzimas con tal variabilidad genética. Estos resultados sugieren que la terapia con fármacos basada en la genética de los individuos, puede producir una importante reducción de los resultados clínicos adversos.

La estructura, la función y el desarrollo de cada entidad de un sistema biológico son determinados por la herencia. Toda la información genética transmitida de generación a generación está codificada en unidades de información llamadas genes, cuya esencia física reside en el ácido desoxirribonucleico (ADN). El ADN se almacena en los cromosomas que se encuentran localizados en el núcleo de las células.

Los cromosomas son transmitidos a cada hijo a través de las células reproductoras, es decir, los óvulos y los espermatozoides; las células humanas, con excepción de las reproductoras, contienen dos juegos de 23 cromosomas cada uno provenientes de cada progenitor, de los cuales, un par, constituido por un miembro de cada juego –los cromosomas X y Y– determina el sexo del individuo. Los genes que están localizados en los cromosomas sexuales se denominan genes ligados al cromosoma X o Y, según sea el caso. El resto de los genes se denominan autosómicos. Cualquier enfermedad producida por una mutación de un gen en el cromosoma X o Y responde a un patrón de herencia ligado a X o a Y; si la mutación genética se localiza en cualquiera de los otros 22 cromosomas se designa como herencia autosómica.

La estructura tridimensional del ADN se logró gracias a la aplicación de la cristalografía de rayos X al estudio de las moléculas biológicas. James D. Watson y Francis Crick dedujeron el modelo de la estructura tridimensional del ADN. Este modelo postulaba que el ADN era una cadena de polinucleótidos en forma de hélice regular de doble cadena, con diámetro aproximado de 20 Å, la cual da una vuelta completa cada 34 Å, con 10 nucleótidos por vuelta ya que la distancia entre ellos es de 3,4 Å.

Las dos cadenas se enroscan hacia la derecha y son antiparalelas, es decir, tienen direcciones opuestas. Los anillos de las purinas y de las pirimidinas se apilan como planos perpendiculares al eje principal de la molécula; el plano de la desoxirribosa forma el esqueleto de la cadena con su fosfato en forma de éster, paralelo al eje principal y, por lo tanto, perpendicular al plano de los anillos de las bases. Las bases se orientan hacia el interior de la cadena y en cada residuo las dos cadenas de polinucleótidos son mantenidas juntas por la formación de enlaces de hidrógeno entre una purina de una cadena y una pirimidina de la otra (figura 17-1).

Opuesta a cada adenina (A) de una cadena existe una timidina (T) en la otra y esta misma relación de complementariedad existe entre la citosina (C) y la guanina (G). La consecuencia principal de esta complementación entre las bases de ambas cadenas condujo a la resolución de la duplicación o replicación del ADN. Si las dos cadenas eran complementarias, esto suponía que la replicación podía efectuarse si al separarse las dos cadenas –por el rompimiento de los puentes de hidrógeno– cada una sirviera de molde para formar su propia cadena complementaria.

Al terminarse la formación de ambas cadenas complementarias tendríamos dos cadenas de ADN con la misma información y secuencia de bases que la molécula materna.

Duplicación de ADN

En (a) podemos observar la cadena de ADN en una configuración helicoidal. En (b) la duplicación se inicia cuando la doble hélice se abre en un punto formando dos horquillas que se mueven en direcciones opuestas. En (c) cada cadena nueva es apareada de acuerdo con el patrón de las bases presentes; la unión de los nucleótidos sólo ocurre en dirección 5' a 3'. En (d) apreciamos las dos cadenas recién formadas en su configuración usual de doble hélice. Las dos moléculas producidas de ADN son idénticas, pero la duplicación ha sido “semiconservadora”, es decir, cada cadena tiene una de las hebras originales.

Una vez que se propuso el modelo de la doble hélice había que encontrar cómo se traduce la información contenida en ella a proteínas. Este gran descubrimiento lo hicieron el mismo Francis Crick y sus colaboradores en 1961 trabajando con la región rII del bacteriófago T4.

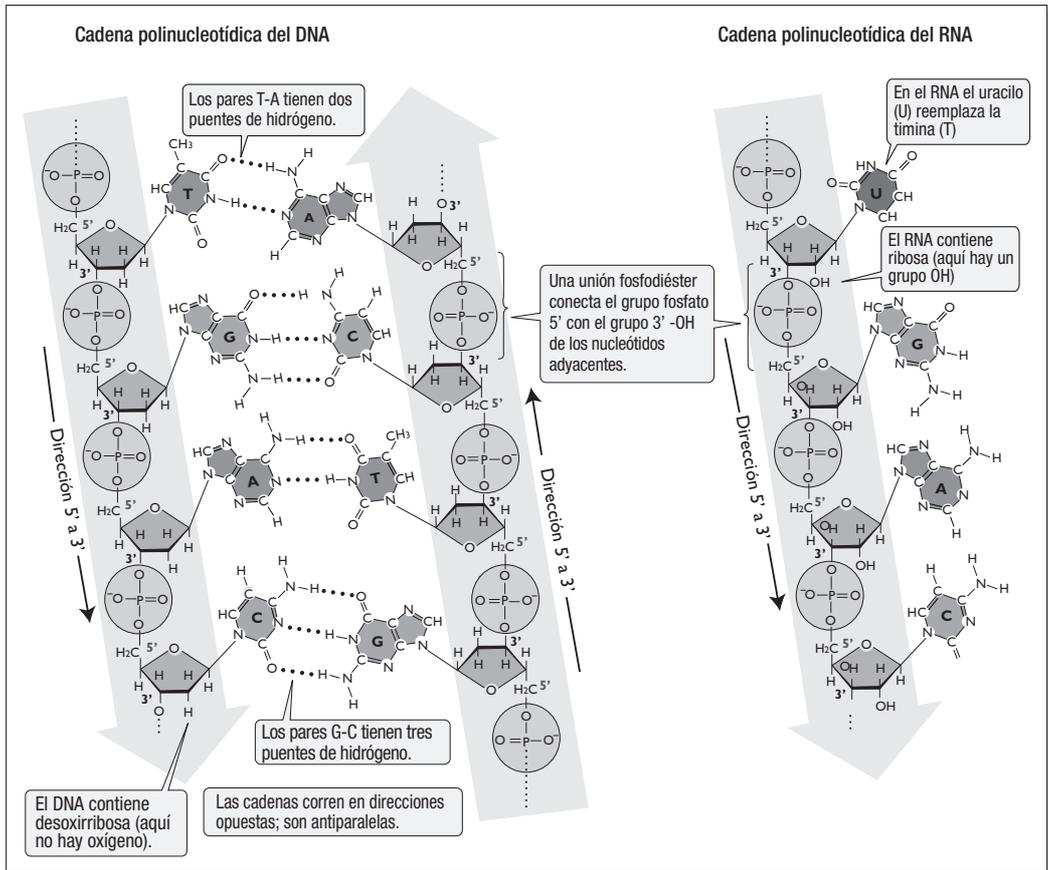


FIGURA 17-1 El DNA consiste en dos cadenas polinucleotídicas que son antiparalelas y complementarias y el RNA consiste en una única cadena de nucleótidos. Tomado de: Pierce. *Genética un enfoque conceptual*. 2^{da} ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana. 2006. p. 277

El resultado de estos trabajos, denominado como el código genético, indica la forma en la que es traducido el alfabeto del ADN (formado por la combinación de cuatro bases) al alfabeto de las proteínas (formado por la combinación de 20 aminoácidos).

Copia del ADN

Esta cadena del polímero está formada por cuatro tipos de monómeros, llamados nucleótidos. Cada núcleo está conformado por un azúcar (la desoxirribosa) con un fosfato en él y una base: adenina (A), guanina (G), citosina (C) o timina (T).

El ADN se sintetiza en una plantilla formada por una hilera de ADN preexistente de acuerdo con una regla estricta definida por las

estructuras complementarias de las bases. A se une a T y C se une a G.

La estructura creada en esta forma consiste de dos sucesiones precisamente complementarias.

El ADN para la síntesis de las proteínas presenta una primera codificación hacia el ARN. En primer lugar, el código del ADN se transcribe a código del ARN en el cual todavía está “el idioma” de bases del nitrógeno, sólo que la adenina en el ADN se aparea con el uracilo (en lugar de la timina) en el ARN. El código del ARN se traduce entonces al código de la proteína que es un “idioma” diferente.

Transcripción del ADN

Los mecanismos que gobiernan la expresión de la información contenida dentro del

ADN se conservan en todos los organismos vivos. El proceso comienza con otro patrón, llamado copia de la polimerización: se utilizan segmentos de la secuencia del ADN para guiar la síntesis de las moléculas más cortas del ácido ribonucleico del polímero estrechamente relacionado, ARN para las polimerasas del ARN en el núcleo celular. El ARN contiene la ribosa en vez de la desoxirribosa y una de las cuatro bases es diferente de las del ADN, uracilo en lugar de timina. Las otras tres bases (U, C, G) son las mismas. Los cuatro enlaces completos de las bases con sus respectivos complementarios en el ADN (UN, OR, C y G del ARN con el T, UN, G y C del ADN). El mismo segmento de ADN puede utilizarse para guiar la síntesis de muchas copias del ARN en forma repetida.

La región del gestor, la proximal al sitio de iniciación de la transcripción, determina que se copien dos de las cadenas de ADN. Junto con las sucesiones remotas del ADN que enlazan las proteínas reguladoras, el promotor modula el nivel de transcripción. En todas las células, la expresión de la información genética se regula de la siguiente forma: en vez de sintetizar su repertorio completo hacia la total inclinación del tiempo total, la célula ajusta independientemente la proporción de expresión de las diferentes proteínas, según las necesidades.

Después de la copia, el mensajero ARN_s, mientras que sufre el proceso, se conecta con cualquiera de los intrones (no los que codifican el ADN) y lo interseca y el remanente de los exones se unen entre sí. Finalmente, el ARN_m pasa hacia el citoplasma celular donde sufre la translación en proteínas.

El ARN mensajero es un ácido nucleico monocatenario, al contrario del ADN, que es bicatenario y es el ácido ribonucleico el que contiene la información genética procedente del ADN para la síntesis de proteínas, es decir, determina el orden en que se unirán los aminoácidos.

En la mayoría de los casos, una vez sintetizado este ARN_m, debe ser madurado (maduración del ARN), es decir, se eliminan las secuencias intercalares llamadas intrones no codificantes de aminoácidos de la proteína que se va a sintetizar. Los fragmentos de secuencias de ARN restantes que son codificadoras, los exones, se unen mediante polimerasas.

A veces, un mensaje del pre-ARN_m se puede empalmar de diversas maneras, lo que permite que un gen codifique múltiples funciones.

El ARN mensajero maduro se traslada al citoplasma de la célula, en el caso de los seres eucariotas, a través de poros de la membrana nuclear.

El ARN mensajero en el citoplasma se acopla a los ribosomas, que son la maquinaria encargada de la síntesis proteica.

Después de cierto tiempo el ARN_m se degrada en sus componentes nucleótidos, generalmente con la ayuda de ribonucleasas.

La translación de las moléculas de las proteínas del ARN conforman la unión entre 20 aminoácidos (o péptidos), rastreados de una copia que es la misma para todas las células vivas. La información en la sucesión de una molécula del ARN_m se lee fuera en los grupos de 3 nucleótidos o codones y cada codón codifica un aminoácido específico único. Esto define lo que se conoce como el código genético.

Hay 64 codones diferentes para 20 aminoácidos. El proceso de translación se lleva a cabo por el ribosoma, un complejo multimolecular hecho de ARN y proteínas. Para leer el ARN_m externo, los ribosomas reclutan las pequeñas moléculas de ARN llamadas las ARN transferidas (ARN_t). Cada tipo ARN consigue unir hasta el final de un aminoácido específico y despliega hacia su otro final una sucesión específica de 3 nucleótidos –un anticodón– que lo reconoce a través de una línea de fondo un codón particular en el ARN_m. Los aminoácidos se enlazan luego mientras que se extiende la cadena de la proteína que va creciendo y que mientras se eleva, el ARN_t se libera de sus cargas.

ARN de transferencia

El ARN de transferencia, o ARN_t, es un tipo de ácido ribonucleico encargado de transportar los aminoácidos a los ribosomas para incorporarlos a las proteínas durante el proceso de síntesis proteica. Los ARN_t reconocen los ARN_m y transfieren un aminoácido determinado a la cadena de proteína que se está sintetizando. Según la información del ARN_m, los ARN_t sitúan los distintos aminoácidos en el lugar adecuado para sintetizar una cadena polipeptídica.

Un ARN_t está formado por 73 a 90 nucleótidos, con un peso molecular de unos 25.000 dalton; el ARN_t es el más pequeño o de cadena más corta, aunque representa 45% del total de ARN que existe en la célula. Se encuentra disuelto en el citoplasma celular. Pueden presentar nucleótidos poco usuales como el ácido

pseudouridílico, el ácido inosílico e, incluso, bases características del ADN como la timina.

El ARNt presenta zonas de complementariedad intracatenaria, es decir, zonas complementarias dentro de la misma cadena, lo que hace que se apareen y produzcan una estructura característica semejante a la de un trébol de tres hojas.

Existen distintos ARNt dentro de la célula. La diferencia fundamental reside en dos zonas de la molécula de ARNt que son:

1. el extremo 3' terminal, capaz de unir un determinado aminoácido, y
2. la porción intermedia, denominada anticodón, es la combinación de tres nucleótidos, complementaria de la del codón o triplete del ARNm.

Estructura del ARN de transferencia

La molécula de ARNt se pliega sobre sí misma formando 5 regiones de unión tipo pares de bases y 4 asas sin unión de sus pares de bases, con una zona con pares de bases sin pareja, donde pueden unirse, como si fuera una cola, los aminoácidos. En el asa II hay un codón (triplete de 3 nucleótidos) llamado anticodón que va a unirse a un codón específico del ARNm. Cada molécula de ARNt va a conseguir, de esta forma, la adición de un aminoácido a una proteína.

Existen unos 20 ARNt, tantos como son capaces de unirse a cada aminoácido, con la particularidad de que cada ARNt reconoce un solo aminoácido. Otra característica de los ARNt es que, además de las cuatro bases fundamentales, presentan otras bases púricas y pirimidínicas menos frecuentes. Las enzimas conocidas como aminoacil-ARNt sintetasas catalizan la unión de cada aminoácido a su molécula específica de ARNt.

Veamos un ejemplo de la síntesis proteica. La leucina en el ARNm se codifica como: CUA. El ARN de transferencia de la leucina tiene en uno de sus extremos el complementario a CUA que es GAU. En el otro extremo se une la leucina.

Debemos recordar que G siempre se une a C y viceversa, y que la U siempre se une a la A.

El triplete, por ejemplo, CUA, en el ARNm se llama codón. El triplete complementario, en el ARNt, se llama anticodón.

El ARNt se encarga de suministrar los aminoácidos al ribosoma para que éste haga el ensamblaje de la proteína. Una vez que el ri-

bosoma ha utilizado el aminoácido que estaba pegado al ARNt, éste se separa del ribosoma y se desplaza por el citoplasma buscando nuevos aminoácidos. En el ejemplo, el ARNt de leucina, suministra la leucina al ribosoma y cuando se queda sin ella, se separa de él y va a buscar otra leucina. Cuando encuentra el aminoácido leucina, se une a ella y queda preparado para suministrarlo al ribosoma cuando éste lo necesite.

En resumen, la proteína está codificada en un gen de ADN en el núcleo celular. El ADN nunca sale del núcleo.

La fábrica de proteínas son los ribosomas que están en el citoplasma, fuera del núcleo. Para llevar el mensaje del gen desde el núcleo al citoplasma se utiliza el ARN mensajero.

El ribosoma construye lo que le dice el ARN mensajero, utilizando como ladrillos los aminoácidos que le suministra el ARN de transferencia.

El ribosoma es un complejo molecular compuesto por proteínas y por moléculas de ARN (ARN ribosómico).

Las moléculas de ADN contienen la información requerida para la síntesis de miles de proteínas. Un gen se define como el segmento de sucesión del ADN a una proteína sola. La gama completa de información en el ADN de un organismo se llama su genoma. Toma la información para todas las proteínas que el organismo sintetiza al mismo tiempo. El método químico utiliza la sucesión completa de cualquier molécula de ADN que puede ser leída como si fuera la información hereditaria decodificada por esa razón.

Después de su síntesis, las proteínas pueden modificarse, además, por las muchas reacciones catalíticas (por ejemplo, glicosilación o acetilación), según la función para la cual estén diseñadas.

Omitiendo el agua, las proteínas forman la mayor parte de la masa celular. Cada polipéptido se pliega en una forma tridimensional precisa con los sitios reactivos en su superficie. Ellos se unen con alta especificidad a otras moléculas y pueden tener un organizador de funciones que cataliza las reacciones químicas (las enzimas), mantiene las estructuras (el citoesqueleto, la matriz extracelular), genera los movimientos (los microtúbulos, las proteínas contráctiles), cuida selectivamente y exporta las pequeñas moléculas para la membrana del plasma (los lechos, transportadores) o ve los signos (los receptores).

Cada proteína tiene una función específica para su propia sucesión de aminoácidos.

En 1995, el genoma de la bacteria *Haemophilus influenza* fue la primera sucesión de un organismo vivo y libre de la genómica completa que fue publicada. Desde entonces, se ha obtenido la secuencia de los genomas de más de 100 bacterias y se han completado los mapas genéticos de grandes organismos multicelulares.

Hoy en día sabemos que ya se ha descifrado toda la secuencia de genes del genoma humano y un estudio fragmentario del mismo puede transformar toda la medicina y la vida misma.

El código genético viene a ser un diccionario molecular. Constituye las reglas de correspondencia entre los codones (grupo de tres nucleótidos) y los aminoácidos. El codón constituye una palabra en el lenguaje de los ácidos nucleicos y esta palabra es traducida por un aminoácido.

Este código es universal, desde las bacterias hasta el hombre. Es decir, la interpretación de los codones por los aminoácidos es igual en todas las células: todas "leen" los genes de la misma manera.

La farmacogenética logrará algún día medicamentos hechos a la medida de cada paciente, mientras la epigenética, que estudia los cambios hereditarios en los genes, acaparará cada vez mayor relevancia económica y médica, según varios estudios publicados por la revista *Science*.

◆ Asociación de los estudios genéticos en la anestesiología y el cuidado crítico

En las enfermedades genéticas relacionadas con un cambio único en una proteína, es relativamente fácil afirmar el enlace directo entre la mutación y el fenotipo, por ejemplo, la enfermedad de las células en hoz o drepanocitosis debida a la mutación de un aminoácido único dentro del gen globina. Es mucho más difícil definir la contribución genética en las enfermedades comunes que corresponden a la mayor parte de la morbilidad y la mortalidad –por ejemplo, el cáncer, la susceptibilidad a la sepsis o las enfermedades cardíacas– y en muchas respuestas a los medicamentos. El polimorfismo de nucleótido único, o específico, (*single nucleotide polymorphism*) puede ser utilizado para rastrear genes de herencia en la familia tradicional.

La influencia de variantes del gene en una determinada enfermedad puede ser sutil y es influenciada favorablemente por factores ambientales. Por consiguiente, puede ser necesario el análisis de gran número de muestras de pacientes para observar las asociaciones en forma reproducible.

Como ejemplo, en muchos estudios multicéntricos se ha demostrado que, en los pacientes sépticos, el alelo de G308A del gen promotor del FNT produce niveles superiores de FNT, que los hace propensos a la sepsis grave, con una mortalidad 15 veces superior.

Otro ejemplo de tal estrategia considera la ausencia del genotipo en la reactividad perivascular. Philip y colaboradores estudiaron la respuesta vascular a la fenilefrina en pacientes sometidos a cirugía arterial coronaria y observaron que la sensibilidad vascular al estímulo adrenérgico aumentaba significativamente en individuos que expresaban la sintasa del óxido nítrico endotelial, lo que hace pensar en una descarga alterada del potente vasodilatador óxido nítrico en estos pacientes. Los resultados ayudan a evaluar el impacto de la variabilidad genética en las enfermedades.

Las mutaciones pueden ser causadas por un cambio en la sucesión de los nucleótidos. Algunas mutaciones tienen más efecto que otras, pues dependen de dónde se encuentran en el código y qué tan importante es esa área al código. Las mutaciones en algunas áreas de algunos genes tienen un efecto pequeño, por ejemplo, la anemia de glóbulos falciformes es causada por una mutación en un sólo nucleótido. Esto cambia el codón en esa situación para codificar un aminoácido diferente y, a su vez, los cambios en la forma de las moléculas de hemoglobina en la sangre de esa persona.

Cuando algunos virus (sobre todo los virus del herpes, incluso, el de la varicela) infectan una célula, insertan su ADN en el de dicha célula y se quedan residiendo en ellas el resto de la vida. Los virus pueden reactivarse y enfermar una persona de nuevo o, simplemente, transmitirse de una persona sin síntomas obvios de enfermedad para infectar otros (como en la mononucleosis infecciosa). Algunos tipos de cáncer se pueden causar de esta manera; por ejemplo, hay evidencia bastante fuerte de la relación entre las verrugas genitales (virus del papiloma humano, VPH) y el cáncer de cuello uterino.

El virus del sida hace las cosas "al revés". Este virus contiene ARN en lugar de ADN;

cuando entra en las células de alguien, hace que invierta la transcripción y la codificación de su ARN para convertirlo en ADN que, entonces, puede codificarse para hacer más virus.

Se ha producido una reevaluación del número total de proteínas que codifican los genes, previamente sobreestimado; actualmente, se estima entre 30.000 y 35.000. Dada la existencia de múltiples pasos de maduración hacia la postranscripción, la traslación o la postraslación (por ejemplo, con la alternativa de que mantenga algunos exones y deje otros), una sucesión de ADN puede dirigir la síntesis de numerosas proteínas que comparten parcialmente la homología. Por esa razón, se considera que el genoma humano total codifica, aproximadamente, 500.000 proteínas diferentes y, más o menos, 20% es transcrito simultáneamente en cada una de las 10^{13} células de todo el cuerpo.

Gracias al desarrollo de la biología molecular, ahora sabemos que, en los casi dos metros de ADN que se encuentran en el núcleo de toda y cada una de las células del cuerpo, están los 50.000 a 100.000 genes que dan las órdenes para edificar ladrillo a ladrillo, nuestro cuerpo.

◆ ¿Es buena o mala la ingeniería genética?

Mediante la ingeniería genética se modifican las características hereditarias de un organismo en un sentido predeterminado, es decir, se altera su material genético. Suele utilizarse para conseguir que determinados microorganismos, como bacterias o virus, aumenten la síntesis de algunos compuestos, formen compuestos nuevos o se adapten a medios diferentes.

Otras aplicaciones de esta técnica, también denominada técnica de ADN recombinante, es la terapia génica, que consiste en el aporte de un gen funcionando a las células que carecen de determinada función con el fin de corregir una anomalía genética o una enfermedad adquirida, como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, o sida, o el cáncer.

Además, ya se sintetizan en bacterias —la célula huésped— proteína de gran valor económico, como la insulina, la hormona del crecimiento y los interferones.

Otra aplicación importante de la ingeniería genética es la fabricación del factor VIII recombinante, el factor de la coagulación au-

sente en pacientes con hemofilia. Casi todos los hemofílicos que recibieron factor VIII antes de la mitad de la década de 1980 han contraído el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, o sida, o hepatitis por la contaminación viral de la sangre utilizada para fabricar el producto. Desde entonces se realiza la detección selectiva de la presencia del VIH y del virus de la hepatitis C en los donantes de sangre y el proceso de fabricación incluye pasos que inactivan estos virus si estuviesen presentes. La posibilidad de contaminación viral se elimina por completo con el uso de factor VIII recombinante.

Otros usos de la ingeniería genética son el aumento de la resistencia de los cultivos a enfermedades, la producción de compuestos farmacéuticos en la leche de los animales, la elaboración de vacunas y la alteración de las características del ganado.

Tenemos el conocimiento y la habilidad de transferir los genes de un organismo a otro, lo que parece tener algunos beneficios asociados, aunque también puede tener muchos problemas aún no descubiertos. Sin embargo, esto es tan reciente que no ha transcurrido suficiente tiempo todavía para que los científicos determinen y estudien cualquier posible efecto a largo plazo en los organismos genéticamente modificados.

Actualmente, se producen muchas medicinas en estos organismos genéticamente modificados. Por ejemplo, anteriormente la insulina se extraía del páncreas de animales sacrificados y, ahora, es mayor su producción por bacterias con el gen de la insulina incrustado en su cromosoma. Usando este método de producción, las compañías farmacéuticas pueden producir más insulina, más rápidamente. En teoría, la insulina producida de esta manera debe ser más “pura”; alguien que no pueda usar la insulina del cerdo debido a una alergia, podría tolerar la producida de esta manera, aunque también podría ser alérgico a algún componente de la bacteria presente en la insulina refinada. En el tiempo relativamente corto que esta forma de insulina ha estado disponible, no hay ninguna duda de que ha protegido la vida de muchas personas; esperamos que se puedan detectar los imprevistos para poder resolverlos.

Se está experimentando para investigar el posible uso de virus genéticamente diseñados para tratar enfermedades genéticas como la enfermedad fibroquística. Para esto, se usa un tipo de virus que infecta los pulmones.

Bacillus thuringiensis es una especie de bacteria que infecta y mata varias especies de orugas. Hay una especie de polilla cuya oruga es la "peste" en las plantas de maíz y los insectos de cualquier tipo tienen más éxito cuando se cultivan extensos monocultivos de su comida favorita.

Recientemente, una compañía química americana propuso la idea de crear maíz genéticamente modificado que contenga genes de este bacilo, lo que fue una buena noticia para las empresas agrícolas que plantan grandes áreas con monocultivos de maíz. El maíz se poliniza por el viento, por lo cual el polen que contiene los genes del *B. thuringiensis* es abundante; sin embargo, muchos científicos se preocupan por sus efectos en las poblaciones locales de las mariposas.

Se supone que los genes del bacilo en el maíz no tienen efectos adversos en las personas o el ganado que consuman este maíz pero no se ha hecho ninguna comprobación a largo plazo. Esta compañía también ha convencido al gobierno de que este maíz debe comercializarse sin ninguna etiqueta que indique que se modifica genéticamente.

Esta misma compañía química propuso la idea de trasplantar en los tomates lo que ellos piensan es el gen de la tolerancia al frío, de una especie de pez cuyo hábitat es el agua fría; esperan conseguir tomates tolerantes al frío. De nuevo, convencieron al gobierno de que estos tomates no deben etiquetarse para indicar de forma alguna que contienen los genes del pez y de que el consumidor no debe tener opción sobre lo come. Este sería un problema para alguien que sea vegetariano que escoge no comer el pez. Sin embargo, una consecuencia más seria es que una persona muy alérgica al pescado también podría presentar una grave reacción al consumir estos tomates.

De nuevo, no se hizo ninguna prueba antes de que el gobierno aprobara estos tomates y no hay ningún dato disponible sobre los efectos a largo plazo en los humanos.

La misma compañía fabrica un herbicida extensamente usado y propuso la idea de modificar genéticamente el algodón y la soya para conseguir cosechas con plantas inmunes a los efectos de ese herbicida. La investigación preliminar ha demostrado que estos genes resistentes ya se han trasladado a las malezas locales, haciéndolas resistentes al herbicida. De nuevo, no hay ningún dato disponible sobre sus efectos a largo plazo en los humanos, otros animales o el ambiente.

Es interesante que esta corporación haya convencido al gobierno estadounidense de que sus organismos genéticamente modificados son seguros para vender, plantar y consumir, y de que no debe permitirse que los consumidores sepan lo que están comiendo; esto es en cierta forma absurdo. En muchos otros países alrededor del mundo es ilegal comprar y plantar las semillas de esta compañía. En muchos lugares deben etiquetarse las comidas que contengan los organismos modificados para los estudios subsiguientes de variación genética en otras vías de biotransformación del alimento.

El experto genetista Alan Wolffe, en un artículo de *Science*, señala que la epigenética puede hacer que los tomates sean más duros, simplemente silenciando el gen de la maduración y que lo mismo se puede hacer para impedir que los virus afecten a las cosechas. Sostiene que son cambios hereditarios en la expresión de los genes que ocurren sin necesidad de alterar sus secuencias de ADN. La epigenética ha revolucionado el campo de los cultivos con el logro de variantes de soya, algodón, maíz y múltiples cereales, que ahora maduran a voluntad, pueden resistir plagas, absorber nuevos nutrientes o duplicar el tamaño de los frutos.

Los genetistas tienen que estudiar cuidadosamente los resultados porque, también, se ha desarrollado una corriente opuesta a este tipo de manipulaciones, que desconfía de sus efectos en la alimentación humana y denuncia los graves daños que, en opinión de los ecologistas, causan al ecosistema.

La respuesta individual a las medicinas o fármacos es la parte inconstante y buena de la variabilidad y se debe al factor genético o hereditario.

La farmacogenética, por su parte, se ha volcado en el diseño de medicamentos dirigidos a la salud, con un campo que abarca desde el cáncer hasta la enfermedad de Alzheimer o la de Parkinson, según un artículo titulado "Trasladando genomas funcionales en terapias inteligentes".

El genetista William Evans sostiene que los fármacos con base genética pueden obtener resultados diferentes en cada persona, debido a las peculiaridades genéticas de cada ser humano.

Los denominados "farmacogenes" podrían en un futuro estar adaptados a cada paciente, en un cambio radical respecto a los métodos tradicionales de obtener medicamentos, indica Evans.

La nueva farmacogenética tiene en cuenta que la eficiencia de los medicamentos puede crecer o decrecer, o incluso ser tóxicos, para unas personas y no para otras, en función de cómo reaccionen las moléculas del cuerpo humano. Esas moléculas sobre las que actúan los medicamentos están reguladas por la expresión de los genes.

Aunque decenas de industrias farmacéuticas están dedicadas al desarrollo de nuevos fármacos con base genética, los científicos están aún en una fase inicial de sus experimentos, que tienen que superar múltiples fases antes de ser probados en seres humanos.

Los medicamentos contra el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y las infecciosas, los tres tipos de dolencias más comunes y mortales, mueven una industria médica y farmacológica de decenas de miles de millones de dólares. Sólo el problema de la obesidad, en el que también se ha interesado la genética, mueve cada año US\$ 30.000 millones en Estados Unidos.

Se cree que la epigenética podrá aportar soluciones a males como el retraso mental hereditario, que parece estar en relación con el gen *EMRI*, indica Alan Wolffe, el autor del informe sobre fármacos epigenéticos titulado "La regulación a través de la represión", quien también menciona a los genes supresores de los tumores.

◆ **Vacunas administradas por vía oral, obtenidas de plantas comestibles genéticamente alteradas**

Aunque existen vacunas para la hepatitis B, el cólera y muchas otras enfermedades, el costo de producirlas, el riesgo de contagio de enfermedades, el transporte, la administración, etc., crean barreras en su manejo que las hacen no confiables.

Actualmente, los científicos están haciendo investigaciones en las cuales los ratones o los cobayos son "plantas comestibles", como papas, tomates o alfalfa, genéticamente alteradas, para producir antígenos que inducen la respuesta inmunológica ante una enfermedad como la hepatitis B, la diarrea de los viajeros y otras. Cuando el alimento se ingiere, el antígeno incorporado dentro de él es reconocido por

células del sistema inmune en sitios efectores del tubo digestivo y se producen los respectivos anticuerpos.

Mycogen Corp. (San Diego, CA, USA) ha llegado a un acuerdo con la Universidad de Washington (St. Louis, MO, USA) para patentar la comercialización exclusiva y todos los derechos sobre la aplicación, en animales y en seres humanos, de vacunas obtenidas de plantas comestibles genéticamente alteradas. La FDA ha aprobado los primeros ensayos sobre la aplicación de estas vacunas en seres humanos.

Este es otro ejemplo de la poderosa herramienta que es la biotecnología, que permite la obtención de vacunas orales muy baratas, generando inmunidad a través de alimentos como bananas o cítricos, que no necesitan cocción; estas vacunas son mucho más accesibles, confiables y sin riesgo de transmisión de hepatitis, VIH, etc.

Esta tecnología también puede aplicarse en animales comestibles, cerdos, aves de corral, etc., alimentándolos con estas plantas genéticamente alteradas para inmunizarlos contra bacterias como *Escherichia coli* (cepa 0157), *Salmonella* sp. y *Campylobacter* sp., y evitar así la transmisión de enfermedades al hombre.

◆ **Genética**

Un rasgo hereditario puede ser controlado por un gen simple, un par de genes o muchos genes. Cuando muchos genes están involucrados en la transmisión de un rasgo específico, esta herencia se denomina multifactorial o poligénica. Una condición heredada como factor simple es controlada por alelos de un solo locus genético. Mientras las curvas de distribución de los rasgos heredados como factores simples son discontinuas, ya sea bimodales o trimodales, la distribución de rasgos de control poligénico es continua. En el estudio de las respuestas idiosincrásicas a los medicamentos, cuando la curva frecuencia-respuesta indica una variación discontinua, es muy sugestiva de una respuesta anormal genéticamente determinada dentro del grupo en estudio. En relación con la asociación del estudio del gene, la interpretación del enlace entre el polimorfismo de nucleótido único y la respuesta del medicamento o la enfermedad, se debe tener en cuenta el número de variantes genéticas del gene, su frecuencia en la población de estudio y la influencia de los factores ambien-

tales. El fenotipo exacto también influye en la interpretación de los genotipos individuales seleccionados en un estudio, puesto que la misma enfermedad puede desplegar diferentes modelos en distintos pacientes. Otra gran limitación es el alto costo de tales estudios.

Los métodos para identificar los polimorfismos de nucleótido único se basan en las modificaciones de la secuencia del ADN tradicional; usando la radioactividad, la transferencia de energía por resonancia fluorescente, la polarización de fluorescencia, el ADN y la espectrometría de masa, 100.000 polimorfismos de nucleótido único probados en cada paciente de estudio de asociación podrían producir un costo adicional de un millón de dólares.

Finalmente, surgen los problemas éticos: los polimorfismos de nucleótido único darán pruebas con las cuales se asocia a un perfil genético el sesgo individual de una amplia lista de enfermedades.

Por lo tanto, deberíamos asegurarnos de que la información permanezca confidencial.

También, surge la pregunta si no hay influencia sobre las decisiones terapéuticas, principalmente cuando se consideran situaciones de peligro de muerte.

Sin embargo, por otro lado, la genética molecular nos ayuda ampliamente a reducir las reacciones adversas de los medicamentos (por ejemplo, en el uso de antitrombóticos) o a identificar pacientes que requieren el uso de terapias específicas en ciertos casos (trauma o sepsis).

La aplicación formal de los métodos científicos para la identificación y la explicación de los síndromes fármaco-genéticos comenzó con la observación de una distribución bimodal para el metabolismo de la debrisoquina antihipertensiva experimental y la demostración de que la vida media plasmática del dicumarol es similar en gemelos monocigotos pero varía ampliamente en los dicigotos, en hermanos y en la población general.

Estos hallazgos permitieron establecer el principio de que ciertas variaciones genéticas ocultas entre individuos podrían causar graves trastornos por reacciones adversas. Las bases moleculares para las respuestas aberrantes en la respuesta a la debrisoquina se demostraron hacia 1970, derivadas de las isoformas de la enzima citocromo P450, CYP2D6, y los primeros reportes de las mutaciones causadas en su secuencia fueron el punto de referencia para el comienzo de la era farmacogenómica.

La mayor revolución se ha presentado por la detección de la variación de la secuencia del ADN (molécula portadora del código genético humano) correlacionada con la eficacia y la toxicidad de los medicamentos y, en virtud de ello, en el uso diario de medicamentos potentes, los anestesiólogos ya comienzan a tomar ventaja de estos adelantos para aumentar la seguridad del paciente por una selección racional de la técnica, el agente y la dosis basados en datos individualizados según el ADN de cada paciente.

Hasta hace poco, la medición de las manifestaciones físicas de un rasgo (fenotipo) era lo corriente pero, al establecer la variación en la secuencia del ADN humano (genotipo) y con la publicación del primer mapa de la secuencia del genoma humano, los estudios moleculares y los datos geonómicos han facilitado establecer grandes bases de datos. Se ha determinado que el número de genes humanos está en un rango entre 30.000 y 35.000.

Cada célula humana que tiene núcleo contiene un genoma compuesto de tres billones de bases pares de ADN, aproximadamente. Los factores pronósticos fármaco-genéticos no cambian durante toda la vida y, por lo tanto, no necesitan verse sino una sola vez en cada individuo. Este es el objetivo central de la bioinformática.

La existencia de un rasgo monofarmacogenético se establece cuando las variaciones de la secuencia de ADN de un gene se correlacionan con la segregación de una población mayor en grupos pequeños (por ejemplo, distribución bimodal) sobre las bases de diferentes efectos de los medicamentos. Por lo tanto, la mayoría de los rasgos fármaco-genéticos reconocidos corrientemente reflejan defectos genéticos únicos revelados por la exactitud de sus correspondientes fenotipos.

Los modelos bioinformáticos más sofisticados amplían la capacidad de computación y se requerirá un amplio movimiento genotípico para trazar correlaciones de pronósticos entre las respuestas de los medicamentos y las variaciones de secuencia de ADN en más de un sitio en un gen o genes, para predecir las susceptibilidades determinadas por herencia multifactorial poligénica.

◆ Fenotipos farmacogenéticos

Muchos fármacos utilizados por los anestesiólogos muestran variación en eficacia y