

FARMAKOGENETIKA, MEDIKUNTZA PERTSONALIZATUAREN OINARRIA

NEREA BILBAO ALDAITURRIAGA
AFRICA GARCÍA-ORAD CARLES
EHUko Genetika, Antropologia Fisikoa eta Animalien Fisiologia Saila

ZIORTZA ASKAITURRIETA OSTOLAZA
Farmakologia. Medikamenduen Garapen, Balioztatze eta Erabilera Arrazionala masterreko ikaslea

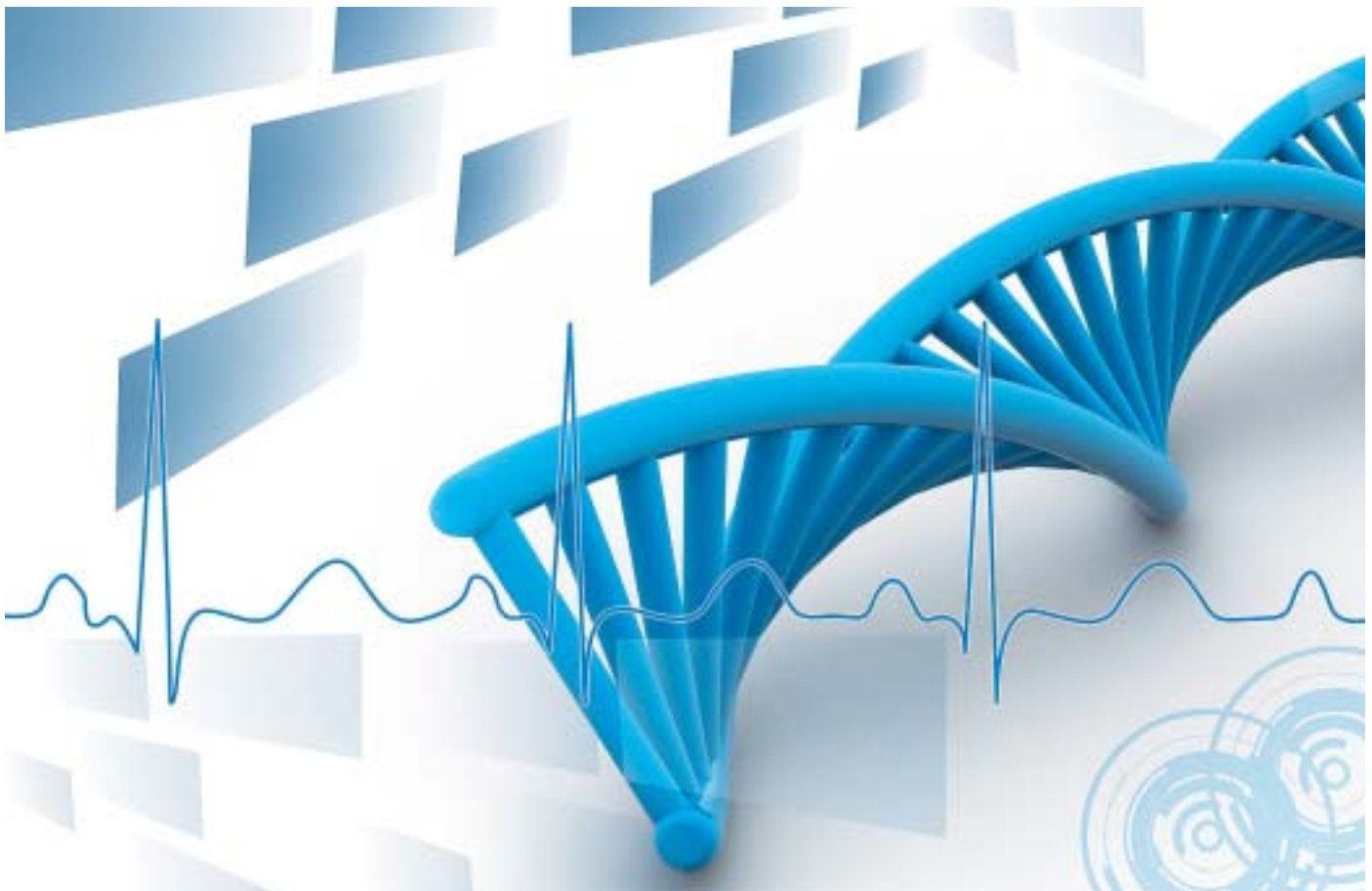
LUIS F. CALLADO HERNANDO
EHUko Farmakologia Saila eta Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM

Pentsatu al duzu inoiz zergatik ez dien kafeak berdin eragiten pertsona guztiei? Batzuek ezin dute kaferik hartu ordu batetik aurrera, luzaroan mantentzen dutelako gorputzean, eta, ondorioz, gero ezin dutelako lorik hartu. Maiz entzuten ditugu “aspirina batek ez dit ezer egiten”, “ibuprofenoa hobeto datorkit” edo “600 mg-ko

ibuprofenoa hartu behar dut efektua nabaritzeko” motako esaldiak. Gainera, ohikoa da medikuak farmakoaren dosia aldatzea eta hurrengo astean itzultzeko gomendatzea. Horrek adierazten du banako bakoitzak desberdin erantzuten duela farmakoen aurrean eta dosi desberdinak behar ditugula.

FARMAKOGENETIKA

Jakina da farmako asko ez direla eraginkorrak populazioaren parte batean, eta horixe da gaur egun medikuntzan dagoen eronketako bat. Esate baterako, oso erabiliak diren hipertentsioaren kontrako farmakoak, betablokeatzaileak adibidez, partzialki eraginkorrak edo ez-eraginkorrak dira gaixoen



ARG.: © SONY SIVANANDAN/123RF

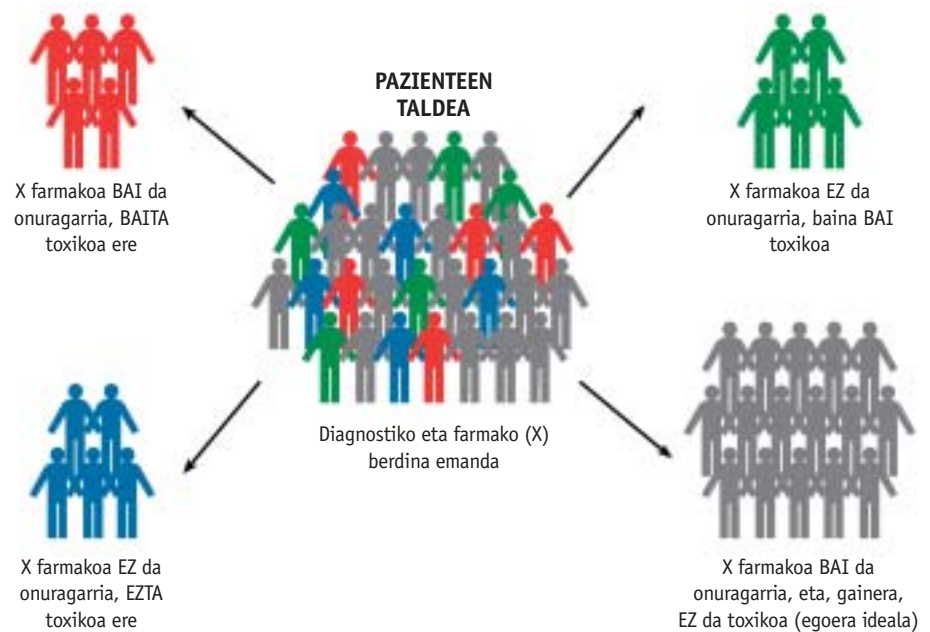


% 70ean. Farmako horiek eragingo ez dien pazientei ematea kaltegarria (albo-ondorioak ekarriko dituztelako) eta alferrikakoa da, efektuaren zein ikuspuntu ekonomikoaren aldetik. Hala ere, ez dago farmakoa hartu ondoren nork erantzungo duen auresan dezakeen probarik, eta, horregatik, oraindik ere, proba-errore hurbilketak erabiltzen dituzte klinikoeak.

Farmakogenetikaren helburu nagusia da norbanako bakoitzaren tratamendua optimizatzea, eta terapia pertsonalizatu eragin-korra eta segurua lortzea; horretarako, pertsona bakoitzaren genetikak farmakoen erantzunean duen eragina zehaztuz. Jakintza horrek eguneroko praktika klinikoan farmakoak errezetatzeko modua alda dezake. Farmakogenetikaren bidez, tratamendu baten aurrean erantzungo duten gaixoen eta haien dosi egokienaren aurreaukeraketa egin daiteke. Hau da, farmako egokia, dosi egokian, dagokion gaixoarentzat hautatzeko aukera emango du (1. irudia). Hala, botiken alferrikako erabilera eta albo-ondorioak saihestu daitezke.

GENETIKA: ANIZTASUNAREN ITURRIA

Kafearekin gertatzen den bezalaxe, farmakoei dagokien ere, banakoak hiru multzotan sailkatzen ditugu: metabolizatzaile azkarrak, substantziak abiadura handiz kanporatzen dituztenak; metabolizatzaile arruntak, abiadura egokian kanporatzen dituztenak; eta metabolizatzaile motelak, substantzia batzuk modu ez-eraginkorrean kanporatzen dituztenak. Azken horien kasuan, substantziak behar baino denbora gehiagoan mantentzen dira gorputzean. Kafearen kasuan, horrek lo egin ezina eragiten du; farmakoen kasuan, ordea, efektu toxikoak eragin ditzake. Gizakian kafea eta farmako asko metabolizatzeaz zitokromo P450 (CYP) entzimak arduratzen dira. Entzima horien artean, CYP2 eta CYP3 familiek garrantzi berezia dute farmakoak metabolizatzeko orduan. Bi entzima-familia horiek aldaera txikiak erakusten dituzte banako batetik bestera. Aldaera horiek bi gertaerengatik izan daitezke: geneen sekuentzian gertatzen diren aldaketa txikiak eragindakoak (SNP, nukleotido bakarreko polimorfismoak) edota gene osoen bikoizketak edo galerek eragindakoak (CNV, kopia-kopuruan



1. irudia. Farmako beraren eraginkortasuna eta toxikotasuna, populazio baten profil genetikaren arabera.

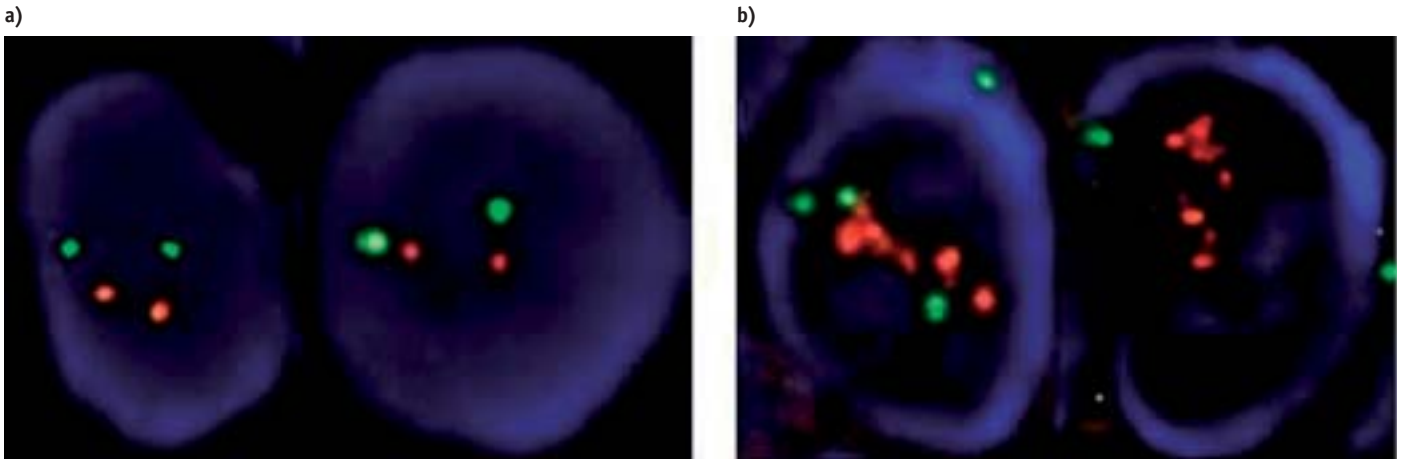
aldaketak). Aldaera horiek proteina desberdinak eratzea edota proteina-kopurua aldatzea ekar dezakete. Horren ondorioz, farmakoen metabolismoaren eraginkortasuna aldatu egiten da, eta farmako horien efektuak denbora gehiago edo gutxiago irauten du. Beste modu batera esanda, zitokromo P450en jardueran gertatzen diren banakoen arteko ezberdintasunak izango dira farmako baten eraginkortasunaren eta segurtasunaren arduradunak. Hori, neurri batean, odolean dagoen farmako-kantitatearen arabera izaten da. Zitokromo P450ek kafea ez ezik, minbizian, gaixotasun psikiatrikoetan eta abarretan erabiltzen diren farmakoak ere metabolizatzen dituzte. Gaur egun, badaude banako bakoitzaren CYP sekuentzia eza-gutzeko eta metabolizatzaile-mota zehazteko aukera ematen diguten txip komertzialak.

DNA-txip bat mikroputzuak dituen gainazal solido (beira, plastikoa, silizioa) batean oinarritzen da. Putzu bakoitzean, dispentsadore automatikoen bidez, DNA-sekuentzia ezaguna kokatzen da. Ikerketa farmakogenetikoen kasuan, putzu horietan, banakoek izan dezaketen eta farmakoen erantzunean eragina duten DNA-sekuentziak ezartzen

dira. Banako baten DNAREN analisia egiteko, nahikoa da ehunaren (odola edo listua) lagin bat. Behin lagina izanda, zelulak apurtu, eta nukleotik DNA erauzten da. Gero, DNA hori molekula fluoreszenteekin markatzen da, eta putzuetan kokatu. Baina sekuentzia berdina duten putzuetan bakarrik itsatsiko da. Orduan, putzu horiek distira igoerriko dute, eta, putzu bakoitzari dagokion sekuentzia ezaguna denez, banakoaren sekuentzia ere jakin ahal izango dugu.

ERANTZUNAREN ALDAKORTASUNA

Gene horiez gain, badaude xurgapen- eta kanporatze-abiadurarekin (farmakozinetika) erlasionaturik dauden geneak, baita farmako batek gorputzeko atal ezberdinetan daukan erantzunarekin (farmakodinamia) erlasionaturikoak ere. Hori dela eta, farmakoen aurrean jazotzen diren erantzun ezberdinak lau gertaerek eragin ditzakete. Batetik, entzima-metabolizatzaileen geneen sekuentzietako aldaketak; bigarrenik, farmako-garraiatzaileetan eta -hartzaileetan gertatzen diren aldaketak; eta azkenik, farmakoaren erantzunarekin nolabaiteko erlazioa duten proterinetan gertatzen diren aldaketak.



2. irudia. Bularreko minbizia duten pazienteen tumore-zelulak. HER2 genea gorri markatua. a) HER2 negatiboak diren pazientearen zelulak. Genearen bi kopia dituztenetan, Trastuzumab tratamendua ez da eraginkorra. b) HER2 positiboak diren pazientearen zelulak. Genearen kopia bi baino gehiago dituztenetan, Trastuzumab tratamendua eraginkorra da.

FARMAKOGENETIKAREN ARRAKASTA

Terapia pertsonalizatuaren arrakastaren adibideetako bat Trastuzumab-en tratamendua da, bularreko minbizian. Gaur egun diagnostikatzen diren bularreko minbizien % 20tan HER2 genea (*epidermal growth factor receptor 2*) bikoiztua dago. Horrek dakar geneak kodetzen duen hazkuntza-faktoreen hartzailea gainadierazita egotea eta hartzaile-kopurua handitzea. Trastuzumab-ek hartzaileak blokeatzen ditu, eta frogatu dute biziraupena soilik HER2 bikoiztuta duten gaixoetan luzatzen duela.

Metodo ezberdinak daude proteina-kopurua areagotuta duten pazienteak zein diren detektatzeko. Horieta bat *in situ* hibridazio fluoreszentea (FISH) da, zeinetan genea fluoreszentez markatuta ikusten baita. Horrela, genearen bi kopia egon behar, kopia ugari dauden kasuak hauteman daitezke (2. irudia). HER2 genea bikoiztua ez duten pazienteetan, Trastuzumab-ek ez du inolako onurarik; baina bai kostu handia.

Segurtasunari dagokionez, jakina da pazienteen % 15ek farmakoak eragindako albo-ondorioak jasaten dituztela. Kolondesteko minbizia duten gaixoetan, esaterako, UGT1A1 genearen aldaera duten pazienteetan, Irinoteca farmakoa txarto metabolizatzen da. Horren ondorioz, gaixo horiei dosi arrunta emanez gero, Irinotecan gorputzean metatuko da eta neutropenia (neutrofiloen gutxitzea) eragingo du. Azterketa farmakogenetikoek aukera eman dute dosi

egokia zehazteko. DNAREN analisi bati esker, ordu gutxi batzuetan jakin dezakegu genearen zer aldaera daukagun, eta, horren arabera, dosi egokia zehaztu.

Ikusi dugun bezala, farmakogenetika funtsezkoa da pazientearentzat eraginkorra den farmakoa identifikatzeko eta haren dosia zehazteko; hala, albo-ondorioak saihestu baitaitezke. Duela urte batzuk ametsa zirudiena, gaur egun errealitatea da. Jadanik, farmakoen ontzietako etiketan informazio farmakogenetikoa jartzeko aholkatzen du Estatu Batuetako Elikagaien eta Sendagaien Elkarteak (FDA). Hain zuzen ere, FDAren web-orrialdean, 116 farmakoren zerrenda bat ageri da, zeinetan adierazten baita haien ontzietan informazio genetikoaren gaineko zer ekintza espezifiko hartu behar diren kontuan. (<http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>).

Gure ikerketa-taldeak haurren minbizien farmakogenetikan egiten du lan, eta, zehazki, leuzemia linfoblastiko akutuan (LLA). Gaixotasun horretan, metotrexato antineoplasikoaren toxikotasunean eragina duten adierazle genetikoak aurkitu nahi dira, metotrexatoa delako haur horiek tratatzeko erabiltzen den farmako garrantzitsuenetarikoa. Izan ere, farmako hori dosi altuetan erabiltzen da, haur gehienek ongi jasaten dutelako, eta administrazio-modu gogor horrek biziraupena luzatzen duela frogatu delako. Hala ere, haur batzuei dosi horiek efektu toxiko oso larriak eragiten dizkiete,

hilgarriak izatera iristeraino. Hori dela eta, albo-ondorioak auresateko aukera emango diguten adierazle genetikoak aurkitzea da gure taldearen helburuetako bat. ●

BIBLIOGRAFIA

JORDE, L. B.; CAREY, J. C.; BAMSHAD, M. J.: *Medical genetics. Mosby*. (2009).

MUELLER, R. F.; YOUNG, I. D.: *Emery's elements of medical genetics*. (1998).

<http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>

TELLO, E. D.: "Farmacogenética I. Concepto, historia, objetivos y áreas de estudio". *Actas Dermosifiliogr*, 97 (10) (2006), 623-9.

<http://www.euskonews.com/o6552bk/gaia65501es.html>.

Eskerrona

Lan honen egileek Eusko Jaurlaritzaren (IT-199/07, SAIOTEK S-PE10UN14) eta Euskal Herriko Unibertsitatearen (UFI 11/35) dirulaguntzak jaso dituzte. Eskerrak Maialen Martin Arrutiari (Anatomia Patologikoa, Donostia Unibertsitate Ospitalea).