

FARMACOGENÈTICA:

"Els polimorfismes del citocrom P450 i la seva repercussió en la dosificació dels medicaments."

Jacint Boix i Torras
Prof. Titular de Farmacologia
Univ. de Lleida

El citocrom P450 no és una proteïna sinó una família de proteïnes que conserven una alta homologia entre elles. Estructuralment contenen al voltant d'uns 500 aminoàcids i un grup "hemo" amb un catió de ferro que pot estar en forma ferrosa (reduïda) o fèrrica (oxidada), com passa a l'hemoglobina (veure **Fig. 1**). La formació d'un enllaç coordinat del ferro amb una cisteïna és una característica estructural pròpia dels citocroms P450. Els citocroms P450 presenten una localització intracel·lular, els trobem fonamentalment al reticle endoplasmàtic (l'anomenada fracció microsomal pels farmacòlegs) i al mitocondri. A l'organisme humà trobem el màxim d'activitat dels citocroms P450 a l'hepatocit, però també és apreciable l'activitat present als epitelis intestinals o al ronyó. Els citocroms P450 es caracteritzen per ser enzims i catalitzar reaccions d'oxidació. Aquest fet bioquímic permet definir l'anomenat sistema mono-oxigenasa P450, un sistema enzimàtic que inclou a tots els diferents citocroms p450. La **Figura 1** és una descripció detallada de la reacció de monoxidació, l'estequiometria de la qual resumim a continuació: **$\text{NADPH} + \text{H}^+ + \text{O}_2 + \text{Substrat-H} \rightarrow \text{NADP}^+ + \text{H}_2\text{O} + \text{Substrat-OH}$**

Malgrat l'existència de substrats endògens, els principals substrats d'aquest sistema monoxigenasa P450 són els anomenats xenobiòtics, és a dir totes aquelles substàncies químiques que resulten alienes a un determinat organisme i que, generalment, li arriben a través de la nutrició. Aquest fet explica, per exemple, la localització preferent del sistema al fetge i als epitelis intestinals. Els xenobiòtics són substàncies tòxiques que poden tenir un origen natural, com l'oncogènica aflatoxina dels fongs, o artificial, com insecticides, colorants i altres additius alimentaris. Els fàrmacs i, per extensió, els medicaments són contemplats com a xenobiòtics pel nostre organisme i, en conseqüència, són potencialment substrats dels citocroms P450. S'estima que els citocroms P450 participen en l'eliminació metabòlica de més del 50% dels medicaments més correntment emprats.

El sistema monoxidasa P450 ha permès la progressiva adaptació dels organismes vivents als tòxics presents en les seves dietes i, en darrer terme, en el seu medi ambient. No és d'estranyar, per tant, que el citocrom P450 hagi experimentat una forta pressió evolutiva. En el genoma humà, per exemple, hi trobem aproximadament uns 60 gens que codifiquen citocroms P450. Aquests gens deriven d'un gen ancestral comú. L'homologia en la composició d'aminoàcids és la base de l'agrupació dels citocroms P450 en 18 famílies i 43 subfamílies. Les famílies s'identifiquen per nombres i les subfamílies per lletres alfabètiques. Això explica la nomenclatura aparentment complexa dels gens i les proteïnes del sistema. Per exemple CYP2D6 indicaria una proteïna, un citocrom P450 concret, el número 6 de la família 2 i de la subfamília D. CYP és un acrònim que prové de l'anglès "cytochrome" i P450.

Un fet a considerar és que els citocroms P450 presenten freqüentment polimorfismes genètics. Un polimorfisme és una mutació concreta en un gen que es troba en més d'un 1% dels humans. Els polimorfismes poden ser localitzats en la porció codificant o no codificant dels gens i, indistintament, acabar tenint repercussions funcionals o no. En la nomenclatura anteriorment indicada, els polimorfismes s'indiquen afegint un asterisc i un nombre o expressió significativa. Per exemple, *CYP2D6*4*, significaria el polimorfisme 4 del gen *CYP2D6*. Continuant amb aquest exemple, a la **Taula I** hem resumit els polimorfismes més interessants d'aquest gen des d'una perspectiva farmacològica. Hi descrivim la seva naturalesa molecular, la seva repercussió funcional i la freqüència observada en subpoblacions humanes concretes.

Els polimorfismes del gen *CYP2D6*, per exemple, tenen una incidència important en Psicofarmacologia. La proteïna CYP2D6 es la responsable de l'eliminació metabòlica de medicaments com els antidepressius tricíclics, els inhibidors de la recaptació de serotonina (tipus PROZAC®) o l'antipsicòtic haloperidol. En conseqüència, els pacients amb un polimorfisme *CYP2D6*2xN*, presentaran una pobre resposta terapèutica als fàrmacs esmentats. Contràriament, els pacients amb la resta de polimorfismes indicats a la **Taula I**, presentaran més fàcilment la cardiotoxicitat pròpia dels antidepressius tricíclics, la náusea associada als inhibidors de la recaptació de serotonina, i el Parkinson farmacològic típic de l'haloperidol. En conclusió, una terapèutica correcta implicaria l'ajust de la dosificació d'aquests fàrmacs en funció dels polimorfismes del gen *CYP2D6*.

Segurament ens farem tot seguit la pregunta de per què no estem aplicant aquests coneixements al tractament dels malalts. Hi han varies respostes:

1. Com es dedueix de la **Taula I**, no podem fer extrapolacions racials. Per exemple, el polimorfisme *CYP2D6*10* es troba en un 51% de la població asiàtica. Implica això

reduir sistemàticament les dosis d'antidepressius tricíclics en tots els pacients que presenten aquests trets racials? Evidentment, no, el restant 49% requereix les dosis establertes com a normals per a controlar la seva malaltia depressiva. En altres paraules, els polimorfismes exigeixen individualització, teràpies fetes a mida del pacient.

2. La metodologia per determinar la majoria de polimorfismes que afecten el citocrom P450 surt dels laboratoris de recerca i es posa a l'abast de la rutina clínica molt recentment. Aquesta metodologia es basa en l'anomenat "chip" de DNA. És remarcable que en exemplars de "Science" d'enguany, s'hi trobin ja anuncis d'un "chip" estandarditzat per estudiar polimorfismes del citocrom P450. El procediment de fabricació dels "chips" és força sofisticada i, per tant, és encara un producte relativament car. Malgrat això, la seva utilització es basa en procediments gens estranys per a la majoria de laboratoris de recerca biomèdica. Procediments fàcilment aplicables als laboratoris d'anàlisis clíniques.
3. L'escàs coneixement dels metges en actiu sobre els aspectes que hem abordat en aquest article. En la pràctica habitual es confia molt en la dosificació establerta en els prospectes dels medicaments. Confiança fonamentada en l'ample marge terapèutic on es mouen les concentracions plasmàtiques calculades en un humà estàndard. Els polimorfismes genètics ens indiquen que l'humà estàndard no existeix. Tots lamentem l'aparició de reaccions adverses als medicaments més o menys imprevistes i severes, moltes de les qual s'evitarien amb l'ajust personalitzat de les dosis. L'escenari en que les històries clíniques dels pacients estiguin informatitzades i recullin els polimorfismes, no solament dels citocroms P450 sinó d'altres enzims clau en el metabolisme dels fàrmacs, no és de ciència ficció. L'ajust entre les dosis de molts fàrmacs i aquestes històries clíniques, també per medis informàtics, està en el nostre futur immediat.

BIBLIOGRAFIA:

1. Ingelman-Sundberg M., Oscarson M. and McLellan R.A. (1999) "Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment." Trends in Pharmacol. Sci. 20: 342-349.
2. Weinshilboum R. "Inheritance and drug response" (2003) N. Eng. J. Med. 348: 529-537.
3. Offermanns S. and Rosenthal W. (Eds.) "Encyclopedic Reference of Molecular Pharmacology." Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2004.

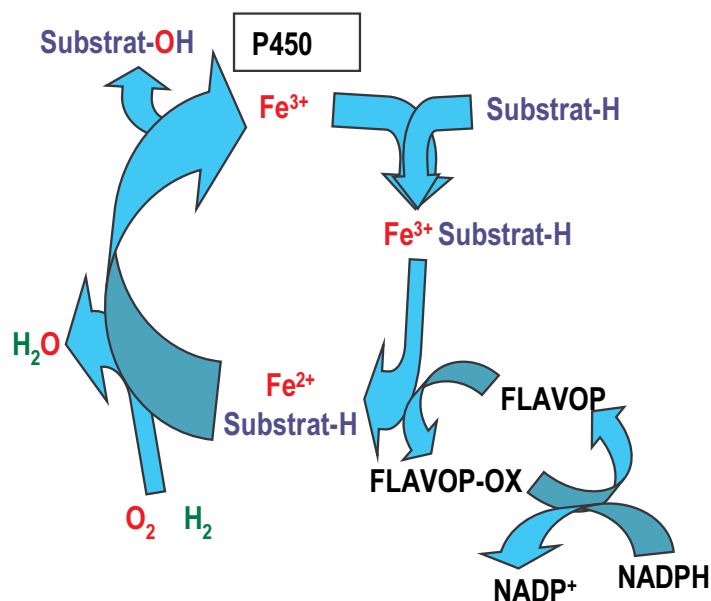


Figura 1: Bioquímica de la reacció de monoxidació catalitzada pel citocrom P450. El substrat, per exemple un fàrmac, s'enllaça al centre actiu del citocrom P450 fins que s'allibera un cop oxidat. El sistema està acoblat a una flavoproteïna situada en un cicle d'oxidacions i reduccions, que depenen del potencial reductor intracel·lular (NADPH).

Taula I: Adaptada de l'article d'Ingelman-Sundberg et al. (1999). ND significa no determinat.

Polimorfismes de CYP2D6:	CYP2D6*4	CYP2D6*5	CYP2D6*10	CYP2D6*17	CYP2D6*2xN
Mutació	"Splicing" defectuós	Delecció gènica	2 mutacions puntuals	3 mutacions puntuals	Duplicació gènica
Efecte funcional	Enzim inactiu	Activitat nul·la	Enzim inestable	Afinitat baixa pels substrats	Activitat augmentada
Caucàsics	12-21%	2-7%	1-2%	0%	1-5%
Asiàtics	1%	6%	51%	ND	2%
Africans negres	2%	4%	6%	34%	2%
Àrabs i etiòps	1-4%	1-3%	3-9%	3-9%	10-16%

