

# Variación del gen *SLCO1B1* y respuesta al tratamiento con estatinas

---

## *SLCO1B1* gene variation and response to statin treatment

Trabajo de Fin de Grado

**Paula González Gómez.**

Tutorizado por M<sup>a</sup> del Mar del Pino Yanes y Rosa Irene Fregel Lorenzo.

Grado en Biología.

Septiembre 2020.

1. RESUMEN.....	3
2. ABSTRACT.....	3
3. INTRODUCCIÓN.....	4
3.1. Farmacogenómica y Farmacogenética.....	4
3.2. La Farmacogenética y el metabolismo de fármacos. ....	5
3.3. Farmacocinética y Farmacodinamia.....	6
3.4. Polimorfismos.....	7
3.4.1. SNP ( <i>Single Nucleotide Polymorphism</i> ).....	7
3.4.2. ¿En qué moléculas buscar polimorfismos genéticos?.....	9
3.4.3. Análisis de polimorfismos con fines diagnósticos.....	10
3.5. Las Estatinas.....	10
3.5.1. <i>SLCO1B1</i> .....	14
4. OBJETIVOS.....	15
5. DISCUSIÓN.....	16
5.1. <i>SLCO1B1</i> y respuesta a las estatinas en caucásicos, asiáticos y africanos.....	16
5.2. Polimorfismos en pacientes pediátricos.....	21
5.3. Farmacogenética y la interacción estatinas- <i>SLCO1B1</i> .....	22
6. CONCLUSIONES.....	23
7. CONCLUSIONS.....	24
8. BIBLIOGRAFÍA.....	25

## 1. RESUMEN.

Las estatinas son fármacos destinados a disminuir los niveles de colesterol (LDL) y prevenir enfermedades cardiovasculares. Su uso está muy extendido actualmente, pero su prescripción ignora los efectos de la presencia de polimorfismos en el gen *SLCO1B1*, encargado de sintetizar una familia de proteínas transportadoras que transportan a las estatinas al interior celular (hepatocitos) para su metabolización y acción terapéutica. Diversos estudios intentan averiguar la relación de los polimorfismos y de las estatinas dentro de las diversas poblaciones o razas del planeta. Con esto se intenta dilucidar qué estatinas son más adecuadas para prescribirse entre las distintas etnias de los pacientes, de manera que no sufran efectos adversos, que en el caso de las estatinas se traducen en miopatías, que pueden empeorar la vida del paciente.

Este enfoque personalizado de la medicina, hecha a medida para cada paciente, está siendo desarrollado por la Farmacogenética y su progreso es vital para la mejora de la medicina.

## 2. ABSTRACT.

Statins are drugs intended to lower cholesterol levels (LDL) and prevent cardiovascular disease. Its use is currently widespread, but its prescription ignores the effects of the presence of polymorphisms in the *SLCO1B1* gene, responsible for synthesizing a family of transport proteins that transport statins into the cell (hepatocytes) for metabolism and therapeutic action. Various studies try to find out the relationship of polymorphisms and statins within the various populations or races of the planet. This attempts to elucidate which statins are most suitable to be prescribed among the different ethnicities of the patients, so that they do not suffer adverse effects, which in the case of statins result in myopathies, which can worsen patient's life.

This personalized approach to medicine, tailored for each patient, is being developed by Pharmacogenetics and its progress is vital for the improvement of medicine.

## 3. INTRODUCCIÓN.

### 3.1. Farmacogenómica y Farmacogenética.

Todos los seres vivos estamos formados por genes, unidades funcionales formadas por fragmentos cortos de ADN que constituyen el reservorio de información genética que heredamos de nuestros padres y que permiten, entre otras funciones la formación de productos funcionales, las proteínas. La disposición celular de dicho conjunto de genes da lugar al genoma.

Los fármacos son, por su parte, moléculas bioactivas que se utilizan para combatir afecciones e incluso prevenirlas debido a su efecto terapéutico. En algunos casos pueden ser combinados, dando lugar a medicamentos, que aúnan los distintos principios activos de cada fármaco.

La creación de fármacos y su administración responde de manera directa a la afección o dolor que combaten, por lo que son “específicos” y, en teoría, “seguros”. ¿Pero, si esto es así, por qué los fármacos pueden causar efectos negativos sobre algunos consumidores? **(Sabater et al., 2011)**.

Podemos decir que las diferencias entre las respuestas de los pacientes frente a los medicamentos pueden deberse a distintas causas incluyendo factores genéticos, medioambientales o basados en enfermedades.

El impacto del genoma sobre la respuesta y el desenlace clínico de un medicamento se conoce desde la década de los 50. La secuenciación del genoma humano permitió el desarrollo del campo conocido ahora como farmacogenómica. Gracias a los estudios en este campo se sabe que la variación genética en los blancos farmacológicos o en los genes involucrados en la disposición de los medicamentos producen distintos desenlaces clínicos y respuestas a los mismos. Muchos genes pueden provocar una respuesta única a un medicamento (farmacogenética), y es por eso por lo que, obtener un panorama global del impacto de la variación genética sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos se ha convertido en uno de los cimientos de su desarrollo. **(Weber, 2008)**.

### 3.2. La Farmacogenética y el metabolismo de fármacos.

La frase “una talla para todos” puede funcionar para vender calcetines, pero no para administrar los medicamentos. La gran mayoría de los agentes farmacológicos empleados hoy son dosificados en base al peso del paciente. Incluso en pacientes pediátricos pese a haberse reconocido que los niños no son adultos en miniatura. **(Zdanowicz, 2010).**

La ciencia de la farmacogenética es un campo de estudio dinámico y que está en continuo desarrollo. Su meta es entender como la composición genética única de cada individuo puede alterar las respuestas farmacocinéticas y farmacodinámicas de estos, frente a un medicamento específico o frente a una familia de fármacos determinada.

Para ello se esfuerza por adaptar la terapia farmacológica a cada paciente en función de sus características moleculares únicas como las diferencias individuales en las enzimas metabolizadoras de fármacos, la actividad del transportador de fármacos, la sensibilidad del receptor, etc. **(Zdanowicz, 2010).**

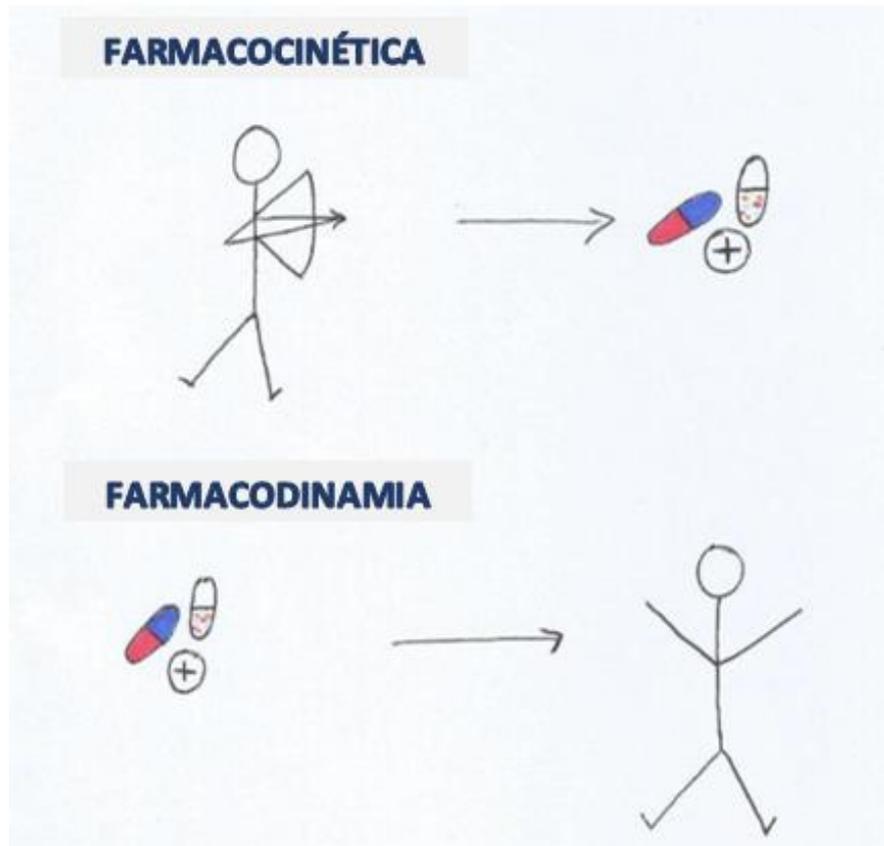
En última instancia, es probable que la farmacogenética sea uno de los grandes desarrollos de la era post genómica y puede ser la que conduzca al uso de medicamentos personalizados para cada paciente. Se espera que este enfoque pueda aumentar nuestro conocimiento actual de la farmacoterapia para mejorar aún más la eficacia de los medicamentos que usamos al mismo tiempo que intentamos reducir los efectos secundarios no deseados y las posibles toxicidades.

Finalmente, el potencial beneficio económico de la farmacogenómica no puede ser ignorado pues si mejoramos la eficacia de los fármacos, reduciendo los efectos adversos, disminuyendo los ensayos fallidos y acelerando el desarrollo de nuevos medicamentos, la farmacogenómica puede impactar en el coste de la salud de manera muy positiva. **(Zdanowicz, 2010).**

### 3.3. Farmacocinética y Farmacodinamia.

La respuesta de los pacientes a los medicamentos depende de estos dos conceptos.

La Farmacocinética estudia el efecto del organismo sobre el fármaco, es decir, estudia las etapas de absorción, distribución, metabolismo y excreción del susodicho. Mientras que la Farmacodinamia estudia los efectos del fármaco sobre el organismo, es decir, la interacción de este con su diana. **(Sabater et al., 2011).**



**Figura 1: descripción gráfica del significado de la farmacocinética y farmacodinamia.**

La variabilidad genética basada en la Farmacodinamia puede producir cambios inesperados o indeseados en la respuesta a medicamentos que no se deben de manera específica a problemas de recepción de la diana del fármaco. Estas variaciones pueden aparecer a cualquier nivel del material genético (ADN/ARN), y alterar la síntesis y/o funcionalidad de proteínas implicadas en la ruta del metabolismo, transporte y/o acción del fármaco. **(Zdanowicz, 2010).**

### 3.4. Polimorfismos.

En términos científicos, un polimorfismo se define como la existencia simultánea en una población, de genomas con distintos alelos para un locus determinado. **(Torrades, 2002).**

Ellos son los responsables de la gran variabilidad genética existente entre individuos de una misma especie, lo que convierte a cada individuo único pese a pertenecer a una misma especie. Esta diversidad es también la responsable de fenómenos a gran escala como la evolución. **(Checa, 2007).**

Los polimorfismos pueden encontrarse en las regiones codificantes del genoma, recibiendo el nombre de polimorfismos génicos. También pueden encontrarse en regiones no codificantes (función reguladora y/o estructural), en este caso se denominan polimorfismos genéticos. Cuando los polimorfismos solo afectan a un único nucleótido se denomina SNP. **(Torrades, 2002).**

La causa última de la existencia de los polimorfismos es la mutación del ADN. Un polimorfismo puede hacer que el paciente sea más susceptible a padecer efectos adversos, porque la mutación disminuye su capacidad para llevar el estrés producido por la administración del fármaco.

Por otro lado, una variante genética puede proteger a aquellos individuos que presentan una mayor capacidad de soportar el estrés inducido por la aplicación del fármaco.

Otro tipo de cambio indirecto en la respuesta a un fármaco puede ocurrir cuando la variación genética da lugar al aumento de la sensibilidad de un receptor de fármacos que no responde al fármaco aplicado sino a otros, a una enzima o a una ruta de señalización. **(Torrades, 2002).**

#### 3.4.1. SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*)

Los polimorfismos SNP, o de un solo nucleótido, son responsables de una gran parte de la diversidad del genoma humano. Aunque la mayoría de ellos no originan directamente enfermedades, en ocasiones se localizan muy cerca de mutaciones o polimorfismos involucrados en procesos patógenos, que los hace también útiles como marcadores genéticos.

La realidad es que todos somos portadores de miles de alteraciones genéticas que afectan a solo un nucleótido del ADN, lo que dará lugar a la alteración de una sola base en el ARN y finalmente a un solo aminoácido o a ninguno (código genético degenerado) en la cadena de la proteína producto final del proceso. Cuantitativamente los SNPs conforman el 90% de todas las variaciones de nucleótidos en nuestro genoma; se estima que podemos encontrar un SNP cada 200 o 300 pares de bases, lo que da lugar a un total aproximado de 165.000 SNPs a lo largo de los 20.000-25.000 genes del genoma humano. **(Sabater et al., 2011).**

Estos afectan a todo el ADN, pero son aquellos que se sitúan en las regiones codificantes los que mayor interés suscitan, estas regiones son conocidas como exones y suponen solamente el 2% de todo el genoma humano. Esta porción es la que debemos estudiar si queremos encontrar SNP con interés clínico. Algunos pueden ser silentes, ya sea porque el cambio de base no cambia los aminoácidos de la secuencia proteínica o porque aun cambiando un aminoácido este no afecte a la estructura de la proteína. Sin embargo, en algunos otros casos, el cambio de una base puede suponer, en última instancia, alguna alteración funcional en la proteína siendo estos casos los de mayor interés clínico para su uso en medicina predictiva. **(Sabater et al., 2011).**

Actualmente, tras la secuenciación del genoma humano y la disponibilidad de *microarrays* que pueden detectar simultáneamente miles de SNP, se están realizando estudios sobre la incidencia en la población de los diferentes tipos de SNP. Cuando un SNP aparece en una población en un porcentaje mayor a 1%, es registrado como susceptible a ser estudiado como causante de algunas alteraciones de herencia multifactorial y, si aparece con un porcentaje mayor, como el 5 o 10% estará muy justificado realizar su determinación en grupos de enfermedades que se sospecha sean multifactoriales y en las que, por conocimiento de su acción biológica, se pueda intuir que pueda estar relacionada.

En todos estos casos la posible enfermedad derivada estará ligada a la conjunción de esta mutación con otras y/o con factores ambientales, como puede ser la ingesta de fármacos, xenobióticos, etc. **(Sabater et al., 2011).**

### 3.4.2. ¿En qué moléculas buscar polimorfismos genéticos?

Si revisamos el proceso que sigue un fármaco desde que se aplica hasta que se elimina, se ponen de manifiesto varios grupos de moléculas que intervienen en todo su ciclo biológico y, en consecuencia, los genes en los que hay que buscar mutaciones que puedan afectar a la acción de dicho medicamento. **(Sabater et al., 2011)**.

- Transportadores: los fármacos se absorben y se eliminan mediante procesos que los obligan a atravesar membranas celulares. El paso a través de membranas puede producirse de forma pasiva, pero lo más frecuente es que el proceso esté condicionado por que el fármaco se una a una proteína transmembrana. Hay muchas proteínas transportadoras, a muchas no las conocemos ni tampoco a los genes que las codifican, este campo sigue en desarrollo.

Es de vital importancia conocerlas pues el transporte a través de membrana es muy importante, sobre todo aquellos procesos que incluyen la excreción de los productos de transformación de los fármacos.

- Proteínas plasmáticas: una vez llegan a la sangre, los fármacos se unen, en su mayoría, a proteínas plasmáticas por medio de uniones débiles y por lo general reversibles. Los fármacos que se encuentran unidos a proteínas, normalmente la albúmina en humanos, son capaces de atravesar las membranas celulares necesarias para llegar a sus moléculas diana, donde ejercerán su acción, se metabolizarán y serán eliminados. Los casos de polimorfismos genéticos de la albúmina que afectan al transporte de los fármacos son muy excepcionales siendo más relevantes las enfermedades que afectan de manera cuantitativa a la concentración de albúmina en sangre (como la cirrosis), que afectan de manera indirecta al transporte de los fármacos que se unen a la misma.
- Enzimas vinculadas a la metabolización de fármacos: quizá sea el nivel más estudiado y está vinculado al estudio integral del proceso de desintoxicación de xenobióticos por el hígado.
- Dianas del fármaco: muchos fármacos ejercen su acción mediante la interacción con una proteína diana. Las proteínas dianas incluyen receptores de membrana como el receptor de la insulina o los receptores de la serotonina. Si estos receptores presentan polimorfismos, la afinidad del fármaco con el

mismo se ve afectada en mayor o menor medida y, en consecuencia, afectar a su acción farmacológica. **(Sabater et al., 2011)**.

### 3.4.3. Análisis de polimorfismos con fines diagnósticos.

En la actualidad, para la mayoría de las enfermedades genéticas de transmisión mendeliana, se conoce cuál es la alteración del gen que las condiciona y, por tanto, se puede acometer su diagnóstico directamente, hayan aparecido los síntomas o no, e incluso se puede acometer un diagnóstico prenatal con células fetales. **(Torrades, 2002)**.

Aun siendo importantísimo que se pueda detectar directamente la anomalía genética mendeliana en el gen, quizá lo que ha abierto una nueva dimensión es el conocimiento de ese 0,1% de diferencia interpersonal del genoma, que va a permitir la investigación de datos genéticos que informen sobre la predisposición a padecer determinadas enfermedades por la conjunción de dichas diferencias y agentes medioambientales como la alimentación y otros hábitos de vida, así como por influencias de xenobióticos en general. En la mayoría de los casos, esa pequeña alteración del genotipo no se traduce *per se* en una alteración del fenotipo, pero puede suceder si se da una serie de coincidencias con factores medioambientales. **(Torrades, 2002)**. Por lo tanto, no sólo estamos ante una herramienta más precisa para el diagnóstico de enfermedades genéticas, sino ante la posibilidad de predecir riesgos individuales en función de diferencias genéticas muy pequeñas, los hábitos de vida y las interacciones con el medio ambiente en el que desenvuelve esa vida.

Se abre un nuevo horizonte para la denominada medicina personalizada, es decir medicina predictiva individualizada a cada persona según su genoma.

### 3.5. Las Estatinas.

El colesterol es un componente esencial de las membranas celulares y el precursor inmediato de las hormonas esteroideas y de los ácidos biliares. Sin embargo, si se encuentra en altas concentraciones plasmáticas puede convertirse en un importante factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, como se evidenció en los estudios de Framingham y PROCAM.

Aunque el colesterol ingerido en la dieta puede contribuir a los cambios en la concentración sérica del mismo, más del 60% del colesterol es sintetizado en el hígado a partir de un conjunto de reacciones en las que la enzima 3-hidroxi-metilglutaril

coenzima A (HMG-CoA) reductasa cumple un papel fundamental, pues se encarga de regular la conversión de HMG-CoA en mevalonato (etapa limitante de la síntesis de colesterol). Por lo tanto, la inhibición de esta enzima se ha convertido en un tratamiento clave para reducir la concentración plasmática de colesterol. **(Badimón, 2011).**

Las estatinas (inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa) funcionan inhibiendo esta reacción. Se unen de manera covalente al sitio activo de la reductasa, con mayor afinidad que la HMG-CoA actuando como inhibidores competitivos y disminuyendo por tanto la síntesis y el contenido intracelular de colesterol. La estructura química de cada una de las estatinas conocidas (derivados fúngicos o sintéticas) determina la avidéz para unirse al sitio activo, y puede tener relación directa sobre la potencia de cada compuesto. Además, alteran la conformación de la enzima, limitando su actividad funcional, lo que aumenta su eficacia y su especificidad **(Quesada, 2002).**

Pese a que todas las estatinas comparten el mismo mecanismo de acción, entre ellas presentan diferencias en sus estructuras químicas, perfiles farmacocinéticos y eficacia de modificación de lípidos. Las estructuras químicas determinan su solubilidad en el agua, lo que influye de manera directa en su absorción, distribución, metabolismo y excreción.

Si hablamos de su naturaleza química, podemos decir que la lovastatina, la pravastatina y la simvastatina son las únicas estatinas derivadas de hongos, mientras que el resto son de origen sintético. **(Schachter, 2005).**

HMG-CoA analogue

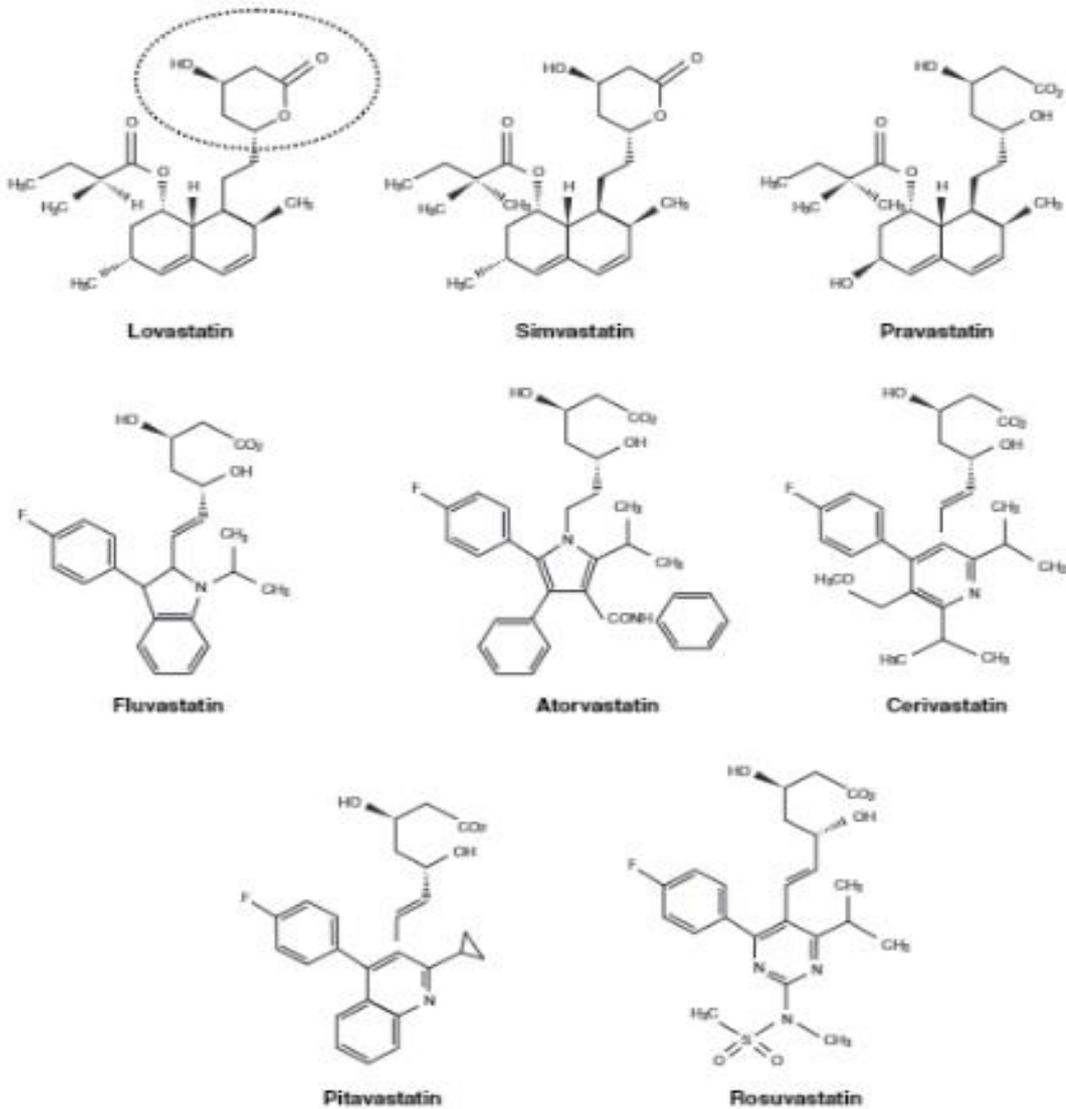
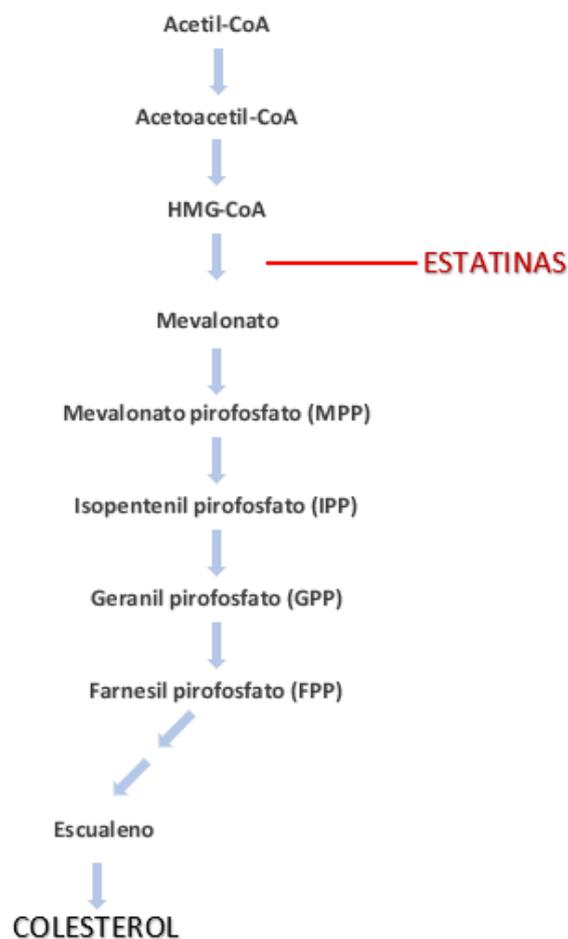


Figura 2: estructura química de las principales estatinas conocidas.

La inhibición ocurre dentro de los hepatocitos y, por lo tanto, los factores que influyen en la concentración de estatinas en el hígado probablemente afecten sus capacidades para reducir el colesterol. Pese a que están bien establecidas en el tratamiento de la hipercolesterolemia y la prevención de la enfermedad de las arterias coronarias, existe una amplia variabilidad interindividual en respuesta al tratamiento con estatinas, tanto en términos de disminución de lípidos como de reacciones adversas a los medicamentos debido en parte a factores ambientales y dietéticos, así como de variaciones de tipo SNP y/u otras variaciones de genes que codifican para ciertas enzimas metabolizadoras o proteínas transportadoras de fármacos (cualquier cosa que modifique la forma en que las estatinas se absorben, distribuyen, metabolizan o

excretan tiene el potencial de alterar su concentración hepática). **(Romaine et al., 2010).**

La lovastatina y la simvastatina se administran como profármacos de lactona, y se hidrolizan enzimáticamente in vivo a su forma activa de hidroxiácido. Las otras estatinas, sin embargo, se administran como el hidroxiácido activo. A pesar de ello, todas las estatinas se absorben rápidamente después de la administración, alcanzando la concentración plasmática máxima ( $T_{m\acute{a}x}$ ) en 4 h. La velocidad y el grado de absorción de la atorvastatina se ven afectados por la administración del momento del día, mientras que las propiedades farmacocinéticas de rosuvastatina no se ven afectada; sin embargo, para ambos fármacos, los efectos hipolipemiantes son similares, ya sea que se administren por la mañana o por la noche. Esto es consistente con sus vidas medias largas en comparación con las otras estatinas aprobadas, que tienen vidas medias de eliminación cortas de 3 horas o menos y se administran mejor por la noche. **(Schachter, 2005).**



**Figura 3: acción inhibitoria de las estatinas durante la síntesis de colesterol.**

Las estatinas se toman por vía oral y el acceso a su sitio de acción en el hígado se ve facilitado en gran medida por el transporte intestinal y hepático. Del mismo modo, la excreción en la bilis también es asistida por transportadores. La medida en que las estatinas individuales dependen de los transportadores para cruzar las membranas lipídicas aún no se ha dilucidado por completo, pero sí se han encontrado evidencias de interacción con algunos transportadores hepáticos. Quizá, la evidencia más fuerte es para el transportador de afluencia OATP1B1 (sintetizado por el gen *SLCO1B1*) que se expresa de manera exclusiva en la membrana basolateral de los hepatocitos y que es el encargado de transportar muchas estatinas, incluyendo artovastatina, cerivastatina, pravastatina y rosuvastatina. **(Romaine et al., 2010).**

Curiosamente, los estudios de los transportadores OATP1B3 (*SLCO1B3*; también expresados exclusivamente en el hígado) y OATP2B1 (*SLCO2B1*) son raros. Aunque se ha demostrado que la atorvastatina, la fluvastatina, la pravastatina y la rosuvastatina son sustratos in vitro, no hay estudios que muestren una asociación entre los SNP en estos transportadores y la respuesta in vivo a las estatinas. **(Romaine et al., 2010).**

### 3.5.1. *SLCO1B1*.

Se han encontrado varios SNP dentro del gen *SLCO1B1*, ubicado en el cromosoma 12. Los SNP que resultan en un cambio de aminoácidos tienen más probabilidades de tener un efecto en la función y se denominan no sinónimos. Tirona y col. identificaron 14 SNP no sinónimos, representados por haplotipos distintos, denominados *SLCO1B1*\*b a *SLCO1B1*\*14 (haplotipo de referencia = *SLCO1B1*\*1a). Desde entonces, otro haplotipo, \*15, también ha sido identificado. De los 14 SNP identificados, solo tres ocurrieron en una frecuencia de 40.02 en individuos caucásicos: c.388A4G, c.463C4A y c.521T4C. De estos, solo c.388A4G (rs2306283) y c.521T4C (rs4149056) están asociados con función de transporte alterada (discutida a continuación). Son estos dos SNP los que se han analizado más a fondo. **(Romaine et al., 2010).**

**Table 1** The allele frequencies of solute carrier organic anion transporter 1B1 (*SLCO1B1*) c.388A>G and c.521T>C in Caucasian, African-American and Japanese populations

SNP	Allele frequencies			Study
	Caucasian	African-American	Japanese	
c.388A>G (rs2306283)	0.38	0.77	0.63	Ho <i>et al.</i> <sup>26</sup>
	0.51			Lee <i>et al.</i> <sup>36</sup>
	0.46			Nishizato <i>et al.</i> <sup>37</sup>
	0.41			Pasanen <i>et al.</i> <sup>38</sup>
	0.30			Pasanen <i>et al.</i> <sup>39</sup>
c.521T>C (rs4149056)	0.15	0.74	0.74	Thompson <i>et al.</i> <sup>40</sup>
	0.22	0.74		Tirona <i>et al.</i> <sup>35</sup>
		0.01		Ho <i>et al.</i> <sup>26</sup>
				Lee <i>et al.</i> <sup>36</sup>
	0.20		0.16	Nishizato <i>et al.</i> <sup>37</sup>
			0.19	Pasanen <i>et al.</i> <sup>38</sup>
			0.15	Pasanen <i>et al.</i> <sup>39</sup>
	0.16		Tachibana-limori <i>et al.</i> <sup>4</sup>	
	0.14	0.04	Thompson <i>et al.</i> <sup>40</sup>	
		0.02	Tirona <i>et al.</i> <sup>35</sup>	

**Tabla 1:** frecuencias alélicas de los SNPs relacionados con el transporte alterado de estatinas.

## 4. OBJETIVOS

Las estatinas han resultado ser seguras y efectivas en el tratamiento de la hipercolesterolemia y la prevención de enfermedades cardiovasculares y su uso está cada vez más extendido en la población total. Sin embargo, se observa una amplia respuesta interindividual a las mismas entre las distintas razas (subpoblaciones) que componen la población humana total lo que conduce, en ocasiones, a la aparición de efectos adversos tales como dolores musculares, que pueden presentar en torno al 10-15% de los pacientes durante el tratamiento. La aparición de estos síntomas afecta a la calidad de vida de estos y como resultado, conlleva la falta de adherencia a medicamentos que pueden salvar vidas.

Esta revisión bibliográfica tiene como objetivo aunar los resultados obtenidos en distintos estudios sobre el gen *SLCO1B1* y sus variantes genéticas en distintas subpoblaciones humanas (SNPs), pues este gen codifica algunas de las proteínas transportadoras que encontramos en la membrana basal de los hepatocitos, las células en la que las estatinas tienen su diana.

Mediante la elaboración de este trabajo, se determinará cuáles son las estatinas más adecuadas a administrar entre las distintas poblaciones, determinando su efectividad y eficacia en función de los distintos transportadores que encontramos en el hígado.

Esperamos que así pueda establecerse un mejor uso de estos fármacos y, por tanto, una mejor terapia para los pacientes a los que se les receten.

## 5. DISCUSIÓN

En este apartado se discutirán los diversos estudios que relacionan los polimorfismos observados en el gen *SLCO1B1* con la eficacia del transporte de estatinas, estudiaremos los polimorfismos más comunes y los relacionaremos con la efectividad del fármaco en su aplicación entre las distintas subpoblaciones estudiadas.

### 5.1. *SLCO1B1* y respuesta a las estatinas en caucásicos, asiáticos y africanos.

Con el amplio y extendido uso de las estatinas a lo largo del mundo, el estudio del metabolismo y farmacocinética de estos fármacos llama cada vez más la atención. Partiendo de la estrecha relación que mantienen con el gen *SLCO1B1*, sintetizador de sus proteínas de transporte, los distintos SNPs que presentan estas proteínas determinan el correcto metabolismo del fármaco.

Se ha estudiado la relación o frecuencia de estos polimorfismos en las distintas poblaciones o razas humanas. Es por esto, que relacionaremos las variantes de este gen, con su interacción con distintas estatinas y su metabolización en las distintas razas.

Existen numerosas estatinas como hemos nombrado anteriormente, así que nos centraremos en estudiar aquellas que sean más usadas en la actualidad, y las que muestren a su vez, evidencias significativas de relación con los distintos genotipos que podemos encontrar en las proteínas de transporte.

Comencemos por determinar que la rosuvastatina presenta niveles de exposición sistémica mayores en individuos asiáticos que en individuos caucásicos y africanos. Para dilucidar por qué ocurre esto y determinar si otras estatinas ampliamente utilizadas como la artovastatina y la simvastatina (ácido simvastatina) siguen ese mismo patrón se evaluó el impacto de los polimorfismos en *SLCO1B1* (T521> C y A388> G) sobre la exposición a estas. **(Birmingham et al., 2014).**

Se tomaron datos de individuos japoneses, chinos y caucásicos, a los que se suministró, aleatoriamente, una dosis oral única de 40 mg de las distintas estatinas a estudiar. Los resultados fueron concluyentes, las concentraciones medias de plasma de todas las estatinas eran más altas en sujetos chinos y japoneses en comparación con las medidas caucásicas. No solo eso, al igual que con las diferencias étnicas determinadas para los compuestos originales, la exposición a los metabolitos de rosuvastatina y atorvastatina parece ser mayor en los sujetos chinos y japoneses en comparación con los caucásicos. **(Birmingham et al., 2014).**

Los estudios sobre el gen *SLCO1B1* mostraron que aquellos individuos que presentaban el polimorfismo c.521T4C, tenían niveles plasmáticos más altos de rosuvastatina que aquellos que presentaban el fenotipo salvaje (genotipo T/T). Esto se observó de manera individual en todos los grupos étnicos. En cuanto al polimorfismo c.388A4G no hubo evidencia de un efecto del genotipo (A/G) sobre la farmacocinética de la estatina. **(Birmingham et al., 2014).**

En ausencia de los polimorfismos farmacogenéticos transportadores conocidos que afectan la disposición de rosuvastatina, se observó una mayor exposición sistémica en individuos asiáticos que caucásicos, lo que nos hace pensar que hay otros factores, intrínsecos y extrínsecos que afectan a la farmacocinética del fármaco y que habría que tener en cuenta a la hora de su prescripción.

El efecto del polimorfismo *SLCO1B1* T521> C sobre la exposición al fármaco fue similar para atorvastatina al observado para rosuvastatina, es decir, mayor concentración plasmática en individuos heterocigóticos que en homocigóticos salvajes, y se observó constantemente en todos los grupos étnicos. En contraste, no hubo evidencia de un efecto negativo del polimorfismo *SLCO1B1* T521> C en la exposición a simvastatina, sin embargo, la exposición al ácido de simvastatina, la forma activa de la simvastatina parecía seguir el patrón observado para rosuvastatina y atorvastatina también.

Este efecto se observó en los tres grupos étnicos. Como con la rosuvastatina, también hubo evidencia de un efecto negativo del genotipo *SLCO1B1* A388> G en la farmacocinética de todos los fármacos aplicados, siendo más alta la exposición en los sujetos que portaban dos copias del alelo *ABCG2* 421A (A/A) en comparación con los que no transportaron la cola (C/C). No hubo evidencia de un efecto del polimorfismo

*ABCG2* C421> A sobre la farmacocinética de simvastatina. Sin embargo, el patrón de exposición al ácido de simvastatina fue similar al observado para rosuvastatina y atorvastatina. **(Birmingham et al., 2014).**

El estudio de la influencia de las variantes genéticas del transportador *SLCO1B1* en una población brasileña con ascendencia europea tratada con simvastatina indica que el polimorfismo *SLCO1B1* c.388A> G podría jugar un papel en la variación interindividual de la respuesta clínica a la simvastatina en brasileños.

De 216 pacientes hipercolesterolémicos tratados con 20mg de simvastatina durante 6 meses, los portadores del alelo *SLCO1B1* 388G tuvieron una mayor reducción del colesterol total y del colesterol LDL con el tratamiento que los homocigóticos AA. Los SNP c.463C> A y c.521T> C no se asociaron con el tratamiento con simvastatina. **(Sortica et al., 2012).**

Esto nos demuestra que, en Brasil, aquellos individuos que cuentan con ese polimorfismo en la proteína transportadora transportan más eficazmente el fármaco, lo que lo hace más efectivo.

De igual modo, dentro de un estudio realizado en Austria con 181 individuos austriacos se demostró que un total de 10 (5,5%) y 44 (24,3%) de 181 individuos eran *SLCO1B1* c.521T> CC / C-homo- y C / T-heterocigotos, genotipos indicativos de un riesgo alto y aumentado de miopatía inducida por estatinas. La tasa de frecuencia del alelo *SLCO1B1* c.521C fue del 17,7% por lo que la predisposición genética al riesgo elevado de miopatía inducida por estatinas en la población austriaca es frecuente. **(Enko et al., 2018).**

En este caso es clara la necesidad de conocer las variantes genéticas del transportador, pues su desconocimiento aumenta la probabilidad de sufrir una dolencia que el fármaco debería eliminar en vez de provocar. Las estatinas son recetadas de manera masiva en nuestra sociedad y su prescripción no sigue un patrón genético lo que puede derivar en problemas de salud más graves debido a su alta concentración plasmática en algunos pacientes. Un fármaco que está pensado para prevenir enfermedades cardiovasculares y frenarlas no puede ser tratado a la ligera pues a la larga los problemas que derivan de su masivo uso empeoran la vida de los pacientes, ocasionándoles molestias y dolencias que no se darían si se ajustara la dosis adecuada para cada uno en función de sus características genéticas.

Por otro lado, para investigar la farmacogenética de rosuvastatina en poblaciones africanas, primero se seleccionaron 785 individuos de nueve poblaciones étnicas africanas para el *SLCO1B1* c.521C. Esto fue seguido por la secuenciación del exoma completo de individuos de ascendencia bantú africana, que participaron en un ensayo farmacocinético de rosuvastatina de 20 mg en Harare Zimbabwe.

Las frecuencias de *SLCO1B1* c.521C variaron de 0.0% (San) a 7.0% (Maasai). **(Soko et al., 2017).**

Los informes muestran que los polimorfismos de nuestro estudio, *SLCO1B1* c.521T>C y *ABCG2* c.421A>C son raros en las poblaciones africanas. La variante *SLCO1B1* c.521C se observa en frecuencias que oscilan entre el 0,0% en los africanos de ascendencia bantú que viven en África meridional y el 19% entre los etíopes que viven en África oriental.

A pesar de la baja frecuencia de los polimorfismos, se observó variabilidad en la exposición a rosuvastatina entre los voluntarios africanos sanos de ascendencia bantú. Esto implica la posibilidad de que pueda haber otras variantes en los genes candidatos involucrados en la disposición del fármaco. **(Soko et al., 2017).**

**Table 1** Minor allele frequencies for the *SLCO1B1* c.521T>C (pVal174Ala) variants and 421C>A *ABCG2* (pGln141Lys;) variant among nine ethnic African populations

Ethnic group	n	<i>SLCO1B1</i> c.521T>C				<i>ABCG2</i> c.421C>A				
		MAF <sup>a</sup>	Genotype Frequencies			MAF <sup>a</sup>	Genotype Frequencies			
			C	TT	TC		CC	n	A	CC
Shona(Zimbabwe)	101 <sup>b</sup>	0.02	0.96	0.00	0.04	101 <sup>b</sup>	0.000	1.00	0.00	0.00
San (Zimbabwe)	56	0.00	1.00	0.00	0.00	–	–	–	–	–
Kikuyu (Kenya)	100	0.06	0.88	0.00	0.11	92	0.005	0.99	0.01	0.00
Maasai (Kenya)	78	0.07	0.86	0.00	0.13	78	0.000	1.00	0.00	0.00
Luo (Kenya)	97	0.01	0.98	0.00	0.02	95	0.000	1.00	0.00	0.00
Yoruba (Nigeria)	100	0.01	0.99	0.00	0.01	92	0.000	1.00	0.00	0.00
Ibo (Nigeria)	102	0.01	0.99	0.00	0.01	100	0.000	1.00	0.00	0.00
Hausa (Nigeria)	100	0.01	0.99	0.00	0.01	98	0.005	0.99	0.01	0.00
Tanzania mixed	82	0.02	0.95	0.00	0.05	–	–	–	–	–
Combined	815	0.02	0.96	0.00	0.04	656	0.002	0.98	0.02	0.00

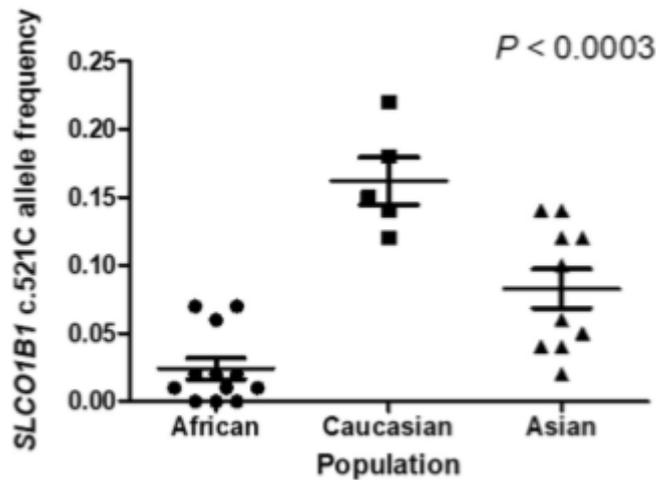
<sup>a</sup>MAF minor allele frequency

<sup>b</sup>Genotyping included healthy volunteer

**Tabla 2: frecuencias de los distintos genotipos del gen *SLCO1B1* en los individuos africanos analizados.**

La frecuencia del alelo *SLCO1B1* c.521C en nuestra población de estudio confirma informes anteriores de que el alelo c.521C es raro en las poblaciones bantúes africanas que residen en el sur de África, con una frecuencia del 0% en individuos

zulúes y 3.2% en individuos bantúes de Tanzania en comparación con individuos de ascendencia caucásica, que residen en la misma área. Sin embargo, de forma similar a informes anteriores, los individuos de ascendencia africana oriental tienen frecuencias más altas que el alelo *SLCO1B1* c.521C. (Soko et al., 2017).



1 Comparison of *SLCO1B1* c.521C allele frequencies in world population groups

Figura 4: comparación de las frecuencias alélicas del gen *SLCO1B1* en las distintas razas.

Estas observaciones confirman la heterogeneidad de las poblaciones africanas, sus diferencias genéticas con los individuos caucásicos y muestran que los datos de una población africana no pueden extrapolarse ciegamente a otra. En este caso, el alelo *SLCO1B1* c.521C puede no desempeñar ningún papel en la farmacogenética de las estatinas y la rosuvastatina en algunas poblaciones africanas, pero aún mantiene su relevancia en otras.

Aunque se han publicado numerosos estudios de farmacogenómica en todo el mundo, la falta de datos sobre las poblaciones africanas significa que una gran parte de la arquitectura mundial del genoma no está siendo interrogada, por lo tanto, aún puede albergar pistas sobre variantes importantes de la respuesta a los medicamentos, así como la susceptibilidad genética a enfermedad. (Soko et al., 2017).

## 5.2. Polimorfismos en pacientes pediátricos.

Pese a que normalmente los síntomas de las enfermedades cardiovasculares se desarrollan en la vida adulta, las enfermedades tienen su inicio en la niñez.

Con la creciente prevalencia de niños obesos y con sobrepeso en los Estados Unidos, se espera que la EAC (enfermedad coronaria de corazón) diagnosticada clínicamente en adultos jóvenes y de mediana edad, aumente entre el 5% y 16% para el 2035. El modo de vida sedentario, y la mala alimentación lleva a la subida de los niveles de colesterol, hipertensión e incluso puede desencadenar diabetes. Revertir la obesidad y los trastornos asociados podría significar la reducción sustancial de la morbilidad y mortalidad en adultos más jóvenes. **(Wagner et al., 2018).**

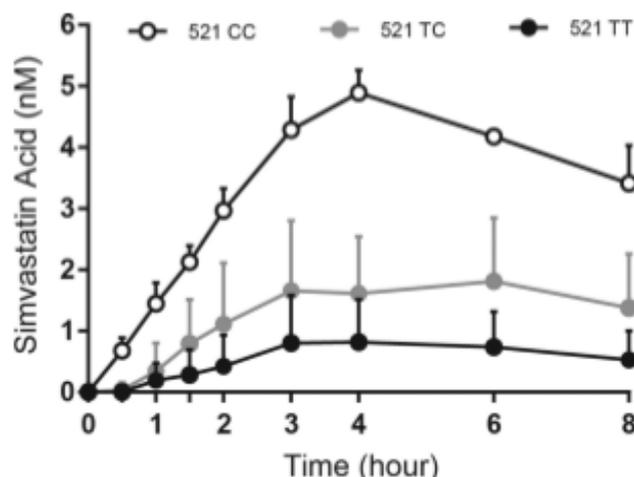
Una de las medidas que se han tomado es la aplicación de estatinas desde la infancia. En este trabajo se estudia la respuesta a la simvastatina ácida (forma activa) suministrada a un conjunto de niños.

Un total de 32 niños y adolescentes (15 hombres, 17 mujeres) se inscribieron en la investigación. No existieron diferencias demográficas significativas entre los participantes con genotipos que contenían variantes C.521T> C *SLCO1B1*> C y controles de tipo salvaje. **(Wagner et al., 2018).**

El estudio demostró una reducción del 41% en LDL-C. Sin embargo, la administración diaria de dosis relativamente altas (40 mg) durante 48 semanas estuvo acompañada de una variabilidad interindividual considerable (4 veces) en su reducción.

Una fuente potencial de variabilidad interindividual en la respuesta de SVA es la variación genética en los transportadores de fármacos, que alteran las concentraciones circulantes de estatinas plasmáticas. La variante de un solo nucleótido c.521T> C (SNV; rs4149056) en *SLCO1B1*, aumentó la exposición sistémica del fármaco pues determina una disminución de la absorción de este por los hepatocitos. **(Wagner et al., 2018).**

El efecto del genotipo *SLCO1B1* sobre los perfiles de concentración plasmática media de SVA se muestra en la Figura x. Se puede observar que las concentraciones plasmáticas de SVA fueron mayores en aquellos niños que presentaban los genotipos c.521CC (n = 2) y c.521TC (n = 15) en relación con aquellos que presentaban el genotipo salvaje, c.521TT (n = 15).



**Figura 5: concentración plasmática de SVA y las variantes genóticas del gen *SLCO1B1*.**

Se confirmaron, por tanto, asociaciones significativas entre las variaciones de los transportadores y la absorción de la SVA. **(Wagner et al., 2018).**

De este estudio se concluyó que el efecto de la variación alélica en *SLCO1B1* sobre la exposición sistémica de SVA en niños y adolescentes hiperlipidémicos es similar al observado en adultos, con una exposición que aumenta significativamente según el número de alelos c.521C variantes presentes. Sin embargo, la magnitud del efecto del genotipo *SLCO1B1* fue casi 2 veces mayor que en adultos. **(Wagner et al., 2018).**

### 5.3. Farmacogenética y la interacción estatinas-*SLCO1B1*.

Cabe destacar, tras comentar la variabilidad de acción de las estatinas en función de las variaciones del gen *SLCO1B1* que, indiscutiblemente, las estatinas no generan altos niveles de toxicidad y por eso se consideran seguras, pero sí que generan problemas musculares asociados a su uso que empeoran la calidad de vida del paciente y, en muchos casos les obliga a dejar de tomarlas, perdiendo por tanto sus beneficios para el control de las enfermedades cardiovasculares.

Peyser et al; elaboraron un ensayo en el que se aleatorizó a 159 pacientes que no tomaban estatinas debido a una mialgia previa por estatinas para que recibieran *SLCO1B1* GIST (Terapia con estatinas informada por genotipo) versus atención habitual (CU) y se les hizo un seguimiento de hasta 8 meses.

Los participantes del ensayo eran portadores en un 25% del alelo *SLCO1B1* c.521C. La adherencia a las estatinas fue similar en ambas ramas (Escala de adherencia a la medicación de Morisky en GIST versus CU,  $6,8 \pm 1,5$  versus  $6,9 \pm 1,6$ ,  $P = 0,96$ ). GIST dio lugar a una mayor cantidad de nuevas prescripciones de estatinas (55,4% versus 38,0%,  $P = 0,04$ ) y a una mayor reducción de LDL-C a los 3 meses ( $131,9 \pm 42,0$  versus  $144,4 \pm 43,0$  mg / dL;  $P = 0,048$ ) con magnitud similar a los 8 meses ( $128,6 \pm 37,9$  versus  $141,0 \pm 44,4$ ;  $P = 0,12$ ). **(Peyser et al., 2018)**.

Este estudio demuestra que la farmacogenética puede hacer la medicina más efectiva sin sacrificar la calidad de vida de los pacientes.

## 6. CONCLUSIONES.

La importancia de los resultados de estos estudios recae enormemente en la necesidad de conocer el genotipo *SLCO1B1* de aquellos pacientes que necesiten ser tratados con estatinas. Si el genotipo es desconocido, la exposición sistémica de estos fármacos puede conducir a miopatías que empeoran el nivel de vida del paciente, además de que el fármaco no estará siendo metabolizado correctamente y por tanto no estará ejerciendo su acción terapéutica.

Podríamos decir, que la población africana es la más apta para el consumo de estatinas, pero también la que debe ser estudiada más a fondo, pues es la más desconocida, y es probable que pueda presentar otros polimorfismos que afecten al metabolismo de fármacos y que hoy en día no conocemos.

En cuanto a asiáticos y caucásicos, se determina que son los más expuestos, pues su frecuencia genotípica del polimorfismo es mayor. En el caso de los asiáticos las dosis prescritas deberían ser menores que las de caucásicos y africanos.

Para concluir, los pacientes pediátricos deberán ser tratados muy cuidadosamente pues, pese a recibir dosis menores, la concentración plasmática resulta ser hasta dos veces mayor que la observada en adultos.

## 7. CONCLUSIONS.

The importance of these studies lies greatly in the need to know the *SLCO1B1* genotype of those patients who need to be treated with statins. If the genotype is unknown, the systemic exposure of these drugs can lead to myopathies that worsen the patient's standard of living, also drug's dose will not be metabolized and therefore will not be exerting its therapeutic action.

We could say that the African population is the most suitable for the consumption of statins, but also the one that should be studied more thoroughly, since it is the most unknown, and it is likely that it can present other polymorphisms that affect the metabolism of drugs that we and that we don't know today.

As for Asians and Caucasians, it is determined that they are the most exposed, since their genotypic frequency of polymorphism is higher. In the case of Asians, the prescribed doses should be lower than those of Caucasians and Africans.

To conclude, pediatric patients should be treated very carefully because, despite receiving lower doses, the plasma concentration turns out to be twice as high as that observed in adults.

## 8. BIBLIOGRAFÍA.

**Álvarez Gutiérrez, J. M., López-Torres Hidalgo, J. D., Galdón Blesa, P., García Ruiz, E. M., & Naharro de Mora, F. (2003).** Interacciones farmacológicas de las estatinas. *Atención Primaria*, 31(4), 222-226.

**Arguedas Quesada, J. A. (2002).** Actualización en Farmacoterapia. La Farmacología de las Estatinas: Primera Parte. *Rev. costarric. cardiol* vol.4 n.1.

**Badimón, L. (2011a).** Introducción: estatinas y salud cardiovascular. *Revista española de cardiología*, 11(2), 1-2.

**Badimón, L. (2011b).** Introducción: estatinas y salud cardiovascular. *Revista española de cardiología*, 11(2), 1-2.

**Birmingham, B., Bujac, S., Elsby, R., Azumaya, C., Wei, C., et al. (2015).** Impact of ABCG2 and SLCO1B1 polymorphisms on pharmacokinetics of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin acid in caucasian and asian subjects: A class effect? *European Journal of Clinical Pharmacology*, 71(3), 341-355.

**Birmingham, B., Bujac, S., Elsby, R., Azumaya, C., Zalikowski, J., et al. (2015).** Rosuvastatin pharmacokinetics and pharmacogenetics in caucasian and asian subjects residing in the united states. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 71(3), 329-340.

**Checa, M.A. (2007).** Polimorfismos genéticos: Importancia y aplicaciones. *REV INST NAL ENF RESP MEX VOLUMEN 20 - NÚMERO 3 JULIO-SEPTIEMBRE 2007 PÁGINAS: 213-221*

**Enko D, Harringer S, Oberkanins C, Pühringer H, Halwachs-Baumann G, et al. (2018).** SLCO1B1 c.521T>C Genotyping in the Austrian Population Using 2 Commercial Real-Time Polymerase Chain Reaction Assays: An Implementation Study. *Pharmacology* 2018 :88-90.

**Peyser B, Perry EP, Singh K, Gill R, Mehan M, et al. (2018).** Effects of Delivering SLCO1B1 Pharmacogenetic Information in Randomized Trial and Observational Settings. *Circ Genom Precis Med.* 2018;11(9):e002228.

**Romaine, S. P. R., Bailey, K. M., Hall, A. S., & Balmforth, A. J. (2010).** The influence of SLCO1B1 (OATP1B1) gene polymorphisms on response to statin therapy. *The Pharmacogenomics Journal*, 10(1), 1-11.

**Soko, N. D., Chimusa, E., Masimirembwa, C & Dandara, C. (2018).** An african-specific profile of pharmacogene variants for rosuvastatin plasma variability: Limited role for SLCO1B1 c.521T>C and ABCG2 c.421A>C. *The Pharmacogenomic Journal* (19) 240-248.

**Sortica V, Fiegenbaum M, Lima L, Van der Sand C, Van der Sand L, et al. (2012).** SLCO1B1 gene variability influences lipid-lowering efficacy on simvastatin therapy in Southern Brazilians. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(3):441-448.

**Schachter, M. (2004) (a).** Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: An update. Department of Clinical Pharmacology, National Heart and Lung Institute, Imperial College School of Medicine, St Mary's Hospital, London, W2 4NY, UK.

**Schachter, M. (2004) (b).** Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: An update. Department of Clinical Pharmacology, National Heart and Lung Institute, Imperial College School of Medicine, St Mary's Hospital, London, W2 4NY, UK.

**Tobella, J. S. (2011).** Medicina personalizada posgenómica. conceptos prácticos para clínicos Elsevier.

**Torrades, S. (2002).** Diversidad del genoma humano: Los polimorfismos. *Offarm*, vol 21, núm 5.

**Wagner, J. B., Abdel-Rahman, S., Haandel, L., Gaedigk, A., Gaedigk, R., et al. (2018).** Impact of SLCO1B1 genotype on pediatric simvastatin acid pharmacokinetics. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 58(6), 823-833.

**Weber, W. W. (2008).** *Pharmacogenetics* (2. ed.). Oxford [u.a.]: Oxford Univ.

**Zdanowicz, M. M. (2010).** *Concepts in pharmacogenomics*. Bethesda, MD: American Soc. of Health-System Pharmacists.