

## TRABAJO DE FIN DE GRADO

Curso académico  
2017-2018

# Farmacogenómica: $\beta$ 2 adrenérgicos de acción corta y asma

### **Alumna**

Ariana Martín López

### **Tutores**

María del Mar del Pino Yanes y Natalia Hernández Pacheco

*Departamento de Bioquímica, Microbiología, Biología Celular y Genética  
Área de Genética*

## Abreviaturas

---

ADRB2	Adrenoceptor β <sub>2</sub>
ARG1	<i>Arginasa 1</i>
BDR	Respuesta broncodilatadora, del inglés <i>Bronchodilator responsiveness</i>
GWAS	Estudio de asociación de genoma completo, del inglés <i>Genome-wide Association Study</i>
HRB	Hiperreactividad bronquial
ICS	Corticosteroides inhalados, del inglés <i>Inhaled corticosteroids</i>
INDEL	Inserción/ deleción, de inglés <i>Insertion/deletion</i>
LABA	β <sub>2</sub> agonistas de acción larga, del inglés <i>Long-acting β<sub>2</sub> agonists</i>
LTRA	Antagonistas del receptor de leucotrieno, del inglés <i>Leukotriene receptor antagonists</i>
PEFR	Flujo espiratorio máximo, del inglés <i>Peak expiratory flow rate</i>
SABA	β <sub>2</sub> agonistas de acción corta, del inglés <i>Short-acting β<sub>2</sub> agonists</i>
SNPs	Polimorfismos de un solo nucleótido, del inglés <i>Single nucleotide polymorphisms</i>
SPATS2L	<i>Spermatogenesis associated serine 2-like</i>
THRB	<i>Receptor β de la hormona tiroidea</i>

## Índice

<b>Abstract</b> .....	3
<b>Resumen</b> .....	4
<b>Introducción</b> .....	5
Definición y prevalencia del asma .....	5
Etiopatogenia y fenotipos del asma.....	6
Diagnóstico y tratamiento del asma .....	7
Farmacogenómica y farmacogenética hacia la medicina personalizada.....	8
<b>Objetivos</b> .....	10
<b>Material y métodos</b> .....	10
<b>Resultados y discusión</b> .....	10
Terapia del asma con agonistas β <sub>2</sub> adrenérgicos de acción corta.....	10
Contribución de factores genéticos en la respuesta al tratamiento con SABA .....	11
Estudios farmacogenéticos de respuesta al tratamiento del asma con SABA .....	11
Variantes genéticas asociadas con la respuesta al tratamiento con SABA .....	13
Gen codificante del receptor <i>ADRB2</i> .....	13
Aplicación de la farmacogenómica del asma en la práctica clínica.....	15
<b>Conclusiones</b> .....	16
<b>Bibliografía</b> .....	17

## Abstract

Asthma is a respiratory disease characterised by chronic inflammation of the airways and bronchial hyperresponsiveness, whose symptoms can be controlled by several types of medication. However, sometimes asthma therapy cannot keep symptoms under control and exacerbations occur, leading to severe and progressive dyspnea. These episodes are usually treated with short-acting  $\beta$  2 adrenergic agonists (SABA), but there are patients who do not respond to this treatment. In this sense, pharmacogenomics aims to identify the genetic variants that would allow predicting the type of response of each patient. The aim of this project has been carrying out a literature review of the genes associated with the response to asthma treatment with SABA. These studies have identified numerous genes associated with the response to SABA, among which the coding gene for the adrenoceptor  $\beta$  2 stands out. However, the current pharmacogenomics knowledge of the response to SABA in asthmatic patients is not completely conclusive and has therefore not been put into clinical practice.

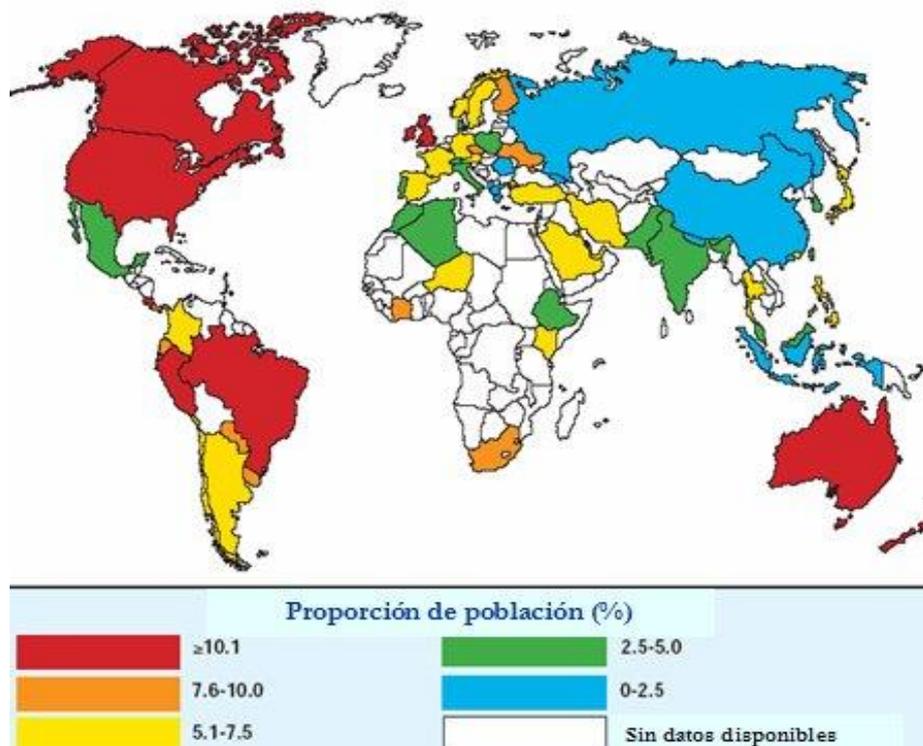
## Resumen

El asma es una enfermedad respiratoria caracterizada por una inflamación crónica de las vías aéreas e hiperreactividad bronquial, cuyos síntomas pueden controlarse mediante distintos tipos de medicación. Sin embargo, a veces no se consigue y aparecen las exacerbaciones, en las que se produce una disnea intensa y progresiva. Estos episodios generalmente se tratan con agonistas  $\beta$  2 adrenérgicos de acción corta (SABA), pero existen pacientes que no responden a este tratamiento. En este sentido, la farmacogenómica pretende identificar las variantes genéticas que permitirían predecir el tipo de respuesta de cada paciente. El objetivo de este trabajo ha consistido en efectuar una revisión bibliográfica de los genes asociados a la respuesta al tratamiento del asma con SABA. Se han identificado numerosas publicaciones en las que se describen las distintas aproximaciones empleadas: estudios de asociación de genes candidatos, estudios de asociación del genoma completo y estudios integrativos de sistemas biológicos. Estos trabajos han permitido identificar numerosos genes asociados con la respuesta a SABA, entre los que destaca el gen codificante para el adrenoceptor  $\beta$  2. Sin embargo, los conocimientos farmacogenómicos actuales de la respuesta a SABA en pacientes asmáticos no son totalmente concluyentes, por lo que no han sido llevados a la práctica clínica.

## Introducción

### Definición y prevalencia del asma

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que se asocia con distintos procesos como la hiperreactividad bronquial (HRB), eosinofilia, sensibilización alérgica y obstrucción reversible del flujo aéreo (1). Los principales síntomas de esta patología son episodios recurrentes de sibilancias, disnea o dificultad para respirar, opresión torácica y tos (2). Se trata de una enfermedad que afecta a todos los grupos de edad, aunque supone un grave problema de salud en niños, siendo en ellos la enfermedad crónica más común (3). Se ha estimado que el asma afecta aproximadamente a 350 millones de personas en todo el mundo, y que podrá alcanzar los 400 millones en 2025. Por esta razón, el asma representa un 1.8% de la morbilidad total de las enfermedades a nivel mundial (4), causando además la muerte de unas 346.000 personas cada año (5). La prevalencia actual del asma varía entre países y poblaciones, oscilando entre 1-16% (6) (**Figura 1**). En España, esta enfermedad afecta al 5-7 % de la población adulta y al 10-12% de la población pediátrica, aunque en Canarias este valor asciende al 15% (7-9).



**Figura 1: Mapa mundial de la prevalencia de asma.** Figura tomada de la revista electrónica Medwave sobre asma bronquial (6).

A su importante prevalencia se suma el hecho de que esta enfermedad no está controlada en el 60-70% de los pacientes asmáticos, de los que, además, un 3-6 % no responde a los tratamientos convencionales. En consecuencia, el manejo terapéutico del asma implica un elevado consumo de recursos sanitarios, estimándose un coste global de un 1-2% del gasto sanitario total (10-11).

### Etiopatogenia y fenotipos del asma

Aunque la etiología del asma no es bien conocida en la actualidad, algunos estudios han evidenciado el carácter complejo de esta enfermedad debido a la interacción entre factores ambientales e individuales en su desarrollo, destacando la gran contribución de los factores genéticos (**Tabla 1**) (1).

<b>Tabla 1. Factores de riesgo para el desarrollo del asma.</b>	
<b>Factores individuales</b>	Atopia
	Factores genéticos
	Sexo
	Obesidad
	Ejercicio
	Prematuridad, ictericia neonatal, lactancia, cesárea
<b>Factores ambientales</b>	Tabaquismo
	Agentes infecciosos respiratorios
	Alérgenos (ácaros, polen, cucarachas, hongos, epitelios y fluidos animales)
	Contaminación
	Cambios meteorológicos adversos (frío, corrientes de aire)
<b>Factores sistémicos</b>	Fármacos (antiinflamatorios no esteroideos [AINEs], ácido acetilsalicílico, antibióticos sensibilizantes, β-bloqueantes no selectivos sistémicos y tópicos)
	Alimentos (leche de vaca, huevo, frutos secos, cereales, pescado, marisco, alimentos con sulfitos, panalérgenos vegetales como proflinas o proteína transportadora de lípidos (LTP))

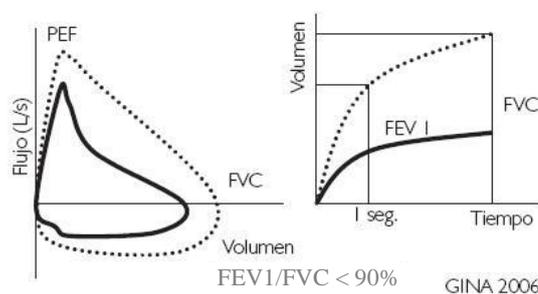
En cuanto a la patogénesis, la inflamación de las vías respiratorias es el elemento común en todas las formas de asma, donde están involucradas numerosas células, destacando la participación de linfocitos T *helper* 2 y eosinófilos, y múltiples mediadores celulares. En consecuencia, se produce un remodelado de los bronquios por engrosamiento de su pared y HRB. Estos cambios, junto con la hipersecreción de moco, conducen a la obstrucción de las vías

respiratorias y, con ello, a una limitación del flujo aéreo que conduce a los síntomas propios del asma (2).

Debido a la interacción compleja de los factores de riesgo, se han caracterizado diversos fenotipos asmáticos, es decir, características detectables de un organismo determinadas por la interacción entre su genotipo (la información genética) y el medio. De esta forma, se distinguen distintos fenotipos definidos por: a) características clínicas (asma grave, refractaria, con exacerbaciones y obesidad); b) relación con desencadenantes (asma alérgica, inducida por ejercicio/AINES/ antibióticos); y c) componentes inflamatorios (asma eosinofílica y neutrofílica) (1). Sin embargo, el fenotipo que compromete en mayor medida la salud del paciente son las exacerbaciones. Se trata de crisis en las que el enfermo sufre un deterioro agudo con una disnea intensa y progresiva (12). La principal estrategia terapéutica para tratar las exacerbaciones consiste en la administración de oxígeno y broncodilatadores de acción corta para alcanzar saturaciones superiores al 90% y revertir la obstrucción del flujo aéreo lo más rápido posible (1).

## Diagnóstico y tratamiento del asma

La prueba diagnóstica de elección es la espirometría, que, a partir de curvas de volumen/tiempo y flujo/volumen (**Figura 2**), determina la capacidad vital forzada (FVC, del inglés *forced vital capacity*), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>, del inglés *forced expiratory volume in 1 second*), y el cociente FEV<sub>1</sub>/FVC del individuo, que representa el porcentaje de la capacidad vital forzada que se espira en el primer segundo (75-80% en condiciones normales). Estos parámetros estarán disminuidos en el asma, permitiendo determinar así su gravedad (13).



**Figura 2. Curvas básicas para la interpretación de los valores espirométricos.** Figura tomada de GINA (2002) (2).

Dado que esta técnica no puede realizarse diariamente para valorar la función pulmonar, la monitorización del asmático se puede realizar de forma sencilla a partir de medidores de la tasa de flujo espiratorio máximo (PEFR, del inglés *Peak expiratory flow rate*) (14).

El tratamiento farmacológico del asma se divide en dos grupos: fármacos de control o mantenimiento y fármacos de alivio o rescate. En el primer grupo se encuentran aquellos fármacos con efectos antiinflamatorios y broncodilatadores de acción prolongada, administrados a diario para controlar los síntomas de asma y prevenir las exacerbaciones graves. Se incluye a los glucocorticoides inhalados (ICS, del inglés *inhaled corticosteroids*), los agonistas β<sub>2</sub> adrenérgicos de acción larga (LABA, del inglés *long-acting β<sub>2</sub> agonists*), los antagonistas de receptores de leucotrienos (LTRA, del inglés *leukotriene receptor antagonists*), el tiotropio y los anticuerpos monoclonales anti-IgE. Por otra parte, los fármacos de rescate son aquellos broncodilatadores de acción corta utilizados a demanda durante los episodios de crisis para reducir la broncoconstricción de forma inmediata. Se trata de los agonistas β<sub>2</sub> adrenérgicos de acción corta (SABA, del inglés *short-acting β<sub>2</sub> agonists*) y los anticolinérgicos (2).

La vía inhalatoria es la vía de administración preferente en el tratamiento farmacológico del asma, ya que a través de ella se ejerce acción directamente en las vías respiratorias, produciéndose escasos efectos sistémicos indeseados (1).

### Farmacogenómica y farmacogenética hacia la medicina personalizada

La farmacogenética consiste en el análisis de las bases genéticas de la variación en la respuesta a un fármaco. El principal tipo de variaciones en la secuencia de ácido desoxirribonucleico (ADN) son los polimorfismos, es decir, variantes comunes en una población determinada con una frecuencia alélica ≥1%, que resultan muy útiles en la predicción de la respuesta farmacológica. En su mayoría, se trata de cambios de una sola base o SNPs (del inglés, *Single Nucleotide Polymorphisms*) (15).

Otras variantes genéticas también abundantes en el genoma humano con influencia en la respuesta farmacológica son los *indels* (inserciones/deleciones, del inglés *insertions/deletions*), que suponen la eliminación e introducción paralela de varias bases en el genoma, provocando la alteración en el patrón de lectura de las mismas y, como resultado, la codificación de una proteína anómala (16).

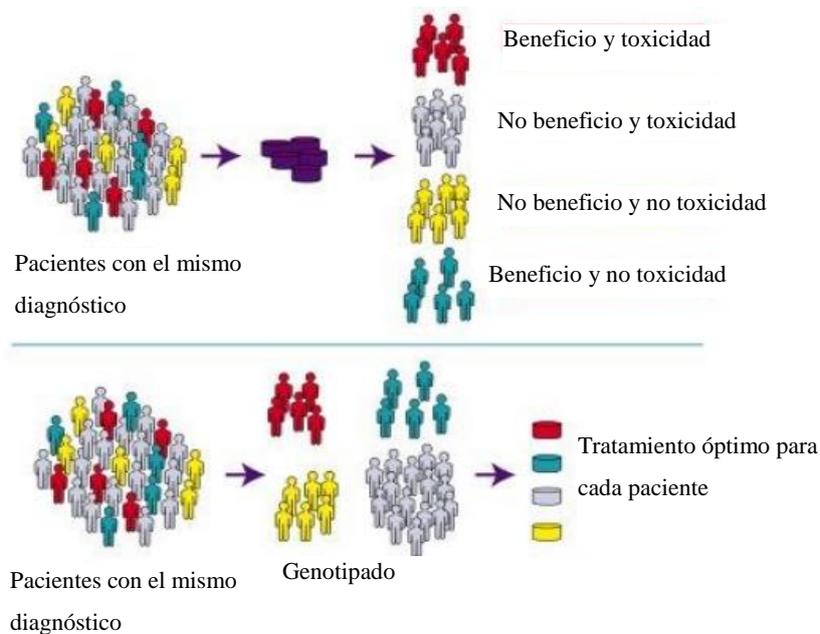
Dentro de esta disciplina, se incluye la farmacogenómica, basada en la búsqueda en el genoma completo de los múltiples factores genéticos implicados en la respuesta a un fármaco. No obstante, esta respuesta presenta un carácter complejo, ya que está determinada por la interacción de diversos factores, tanto genéticos como ambientales (17).

A partir de la exploración a nivel genómico se podrá, por tanto, alcanzar dos objetivos: el primero, valorar qué tratamiento farmacológico sería más apropiado en cada caso y cuál es el riesgo de sufrir efectos adversos; y el segundo, desarrollar nuevas vías terapéuticas según las

variaciones genéticas presentes en el paciente (18). Por todo esto, resulta esencial conocer las bases genéticas que explican la diferente respuesta a los fármacos con objeto de maximizar los resultados terapéuticos (15).

Son numerosas las patologías, incluida el asma, en las que existe variabilidad en la respuesta al tratamiento, incluso en pacientes con fenotipos similares. Esto puede conducir a que un mismo tratamiento resulte inocuo en un grupo de pacientes y desencadene toxicidad en otro, induciendo o no el beneficio terapéutico esperado (**Figura 3**) (18).

Sin embargo, en la actualidad existen múltiples obstáculos para llevar la farmacogenómica a la práctica clínica, ya que se requiere que exista una terapia alternativa para aquellos genotipos con alto riesgo, que se efectúen mejoras en el sistema sanitario guiando la prescripción y que se implemente soporte clínico electrónico que haga viable la utilización de la información genómica individual (19).



**Figura 3. Variabilidad de la respuesta al tratamiento.**

## Objetivos

El objetivo de este Trabajo de Fin de Grado consiste en efectuar una revisión bibliográfica acerca de los genes asociados a la respuesta al tratamiento del asma con SABA.

## Material y métodos

Se ha efectuado una búsqueda bibliográfica empleando las bases de datos del Centro nacional para la información biotecnológica (NCBI, del inglés *National center for biotechnology information*) (21), PubMed (22), PharmGKB (del inglés *The Pharmacogenomics Knowledgebase*) (23) y Drugbank (24) con el propósito de recabar información acerca de los genes involucrados en la respuesta a SABA en pacientes asmáticos.

## Resultados y discusión

### Terapia del asma con agonistas $\beta_2$ adrenérgicos de acción corta

Los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos inhalados son broncodilatadores ampliamente utilizados en el tratamiento del asma. Se clasifican en dos grupos según su inicio y duración de acción: LABAs y SABAs. Los primeros se utilizan en el control del asma a largo plazo, comúnmente en combinación con los ICS. Sin embargo, los SABAs son los broncodilatadores más rápidos y efectivos para el tratamiento de las exacerbaciones graves, así como para la prevención del asma inducida por ejercicio (25).

Los SABAs son moléculas hidrófilas capaces de unirse a los receptores  $\beta_2$  adrenérgicos (ADRB2), localizados principalmente a nivel de las fibras musculas lisas de las vías respiratorias. Éstas permanecen exclusivamente en la fase acuosa que envuelve a la membrana epitelial, lo que permite su difusión rápida hasta el ADRB2, aunque, durante poco tiempo. Esto explicaría su rápido comienzo (2-3 min) y su breve duración de acción (hasta 4 horas). Se incluyen esencialmente el salbutamol, la terbutalina y el fenoterol.

Los SABA han demostrado incrementar los valores de PEFr en el paciente asmático, así como reducir la disnea y aumentar la capacidad inspiratoria, mejorando notablemente la calidad de vida (26).

## Contribución de factores genéticos en la respuesta al tratamiento con SABA

Diversos estudios han estimado la heredabilidad, o proporción de la variación en la respuesta al tratamiento del asma debida a factores genéticos, empleando diversos métodos, lo que ha permitido demostrar la importante contribución de la composición genética de cada individuo. Un método muy utilizado es la estimación del coeficiente de correlación intraclase a través de modelos de regresión. Concretamente, este coeficiente compara la variabilidad de la respuesta individual e interindividual a lo largo de un periodo de administración repetida del fármaco. Este valor estimado para la respuesta a SABA en torno a un 40% mediante pruebas de espirometría, evaluando el cambio en la función pulmonar después de la aplicación de albuterol, con respecto al valor basal (27). De esta forma, se obtiene la proporción de la respuesta de carácter innata, es decir, debida a la composición genética de cada individuo (28-29).

## Estudios farmacogenéticos de respuesta al tratamiento del asma con SABA

Hasta la fecha, se han realizado fundamentalmente tres tipos de estudios para identificar las variantes genéticas implicadas en la respuesta al tratamiento con SABA en pacientes asmáticos: estudios de asociación de genes candidatos, estudios de asociación del genoma completo o GWAS (del inglés, *genome-wide association studies*), y estudios integrativos de sistemas biológicos (17).

### a) Estudios de asociación de genes candidatos

Estos estudios utilizan la información disponible acerca de la farmacocinética y farmacodinámica del fármaco con objeto de seleccionar y analizar unos pocos genes con evidencias de su implicación en los mecanismos de respuesta al tratamiento (17).

En el caso de respuesta a SABA estos estudios se han centrado predominantemente en los genes involucrados en la vía de señalización de los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos, concretamente, en el gen codificante del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico o *ADRB2* (del inglés, *adrenoceptor  $\beta$  2*) (17).

Se han identificado 49 SNPs asociados a la respuesta al tratamiento con SABA en este gen, entre los que destaca una variante común que implica el cambio de arginina por glicina en la posición 16 del receptor (Arg16Gly). Este cambio se ha asociado con diferencias en el grado de expresión génica del receptor en respuesta al tratamiento con SABA *in vitro* (29). Se evidenció que los sujetos con genotipo Arg/Arg, tras la administración de SABA, tenían unos PEFrs más bajos que el grupo placebo, aunque la diferencia era pequeña [10 L/min (rango: 2-19 L/min)] (30).

A través de estos estudios también se ha identificado el gen codificante de la arginasa 1 o *ARG1* (31), y el gen del receptor β de la hormona tiroidea o *THRB* (32), relacionados con la respuesta broncodilatadora (BDR, del inglés *bronchodilator responsiveness*) en pacientes asmáticos tratados con SABA (17).

Sin embargo, la mayor desventaja de este tipo de estudios es el desconocimiento que existe acerca de los mecanismos implicados en la respuesta a los fármacos, así como de los genes codificantes de proteínas involucradas en las mismas.

b) Estudios de asociación del genoma completo (GWAS)

Un GWAS es un estudio que, gracias a las técnicas modernas de determinación de genotipos (genotipado), analiza la asociación de millones de variantes a lo largo del genoma completo con un fenotipo en concreto, siendo en este caso, con la respuesta al tratamiento del asma. A diferencia de los estudios anteriores, los GWAS permiten explorar la asociación de variantes distribuidas a lo largo del genoma completo sin la necesidad de tener conocimientos previos acerca de las regiones a estudiar, lo que lleva a la identificación de genes de los que no se sospecha su implicación. En cualquier caso, se requieren tecnología genómica muy avanzada para llevarlos a cabo (17).

Éstos han permitido la identificación de la asociación del gen *SPATS2L* (del inglés *spermatogenesis associated serine rich 2 like*), que codifica una proteína vinculada a la espermatogénesis. Se ha demostrado que, al reducir la expresión de ARN mensajero de *SPATS2L* en células musculares de las vías aéreas, mediante la técnica genético-molecular *knockdown* (utilizada con frecuencia para desentrañar el mecanismo en el que está implicado un gen secuenciado desconocido), aumentaba la tasa de expresión de *ADRB2* y, en consecuencia, la BDR (33-34).

Dos variantes identificadas por medio de otro GWAS se localizan en el gen *SLCS22A15*, expresado en células epiteliales bronquiales (33).

c) Estudios integrativos de sistemas biológicos

Este tipo de estudios integra la información acerca del genoma, transcriptoma, proteoma y metaboloma con la clínica y biológica del paciente, basándose en que los datos son más informativos cuando están integrados (35). Por tanto, los SNPs no se identifican individualmente, sino de forma conjunta. A partir de esta información, se elaboran modelos predictivos que deben ser validados gracias a replicaciones externas e independientes. Una vez el modelo está validado, puede utilizarse para predecir un comportamiento fenotípico concreto, como la respuesta del individuo al tratamiento antiasmático.

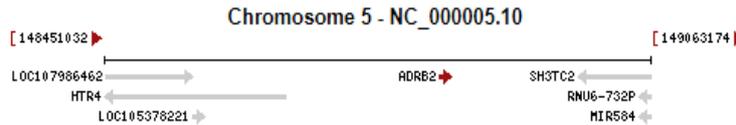
### Variantes genéticas asociadas con la respuesta al tratamiento con SABA

Estos tres tipos de estudios han llevado a la identificación de diferentes genes relacionados con la respuesta a SABA (**Tabla 2**) (17).

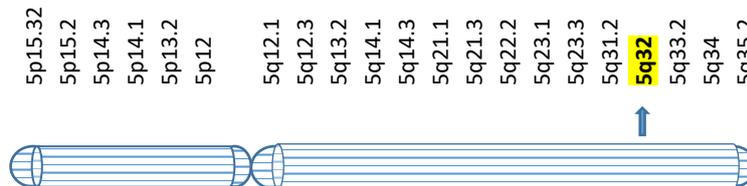
<b>Tabla 2.</b> Hallazgos de aplicación en la farmacogenómica del asma.			
Tipo de estudio	Gen	Variante	Referencia
Estudios de asociación de genes candidatos	<i>ADRB2</i>	rs1042713 (Arg16Gly)	30
	<i>ARG1</i>	rs2781659	31
	<i>THRB</i>	rs892940	32
Estudio GWAS	<i>SPATS2L</i>	rs295137	34
	<i>SLC22A15</i>	rs1281748, rs1281743	33
Estudio integrativo de sistemas biológicos	15 genes	15 SNPs	Los autores propusieron validar un modelo genético predictivo de la respuesta broncodilatadora (BDR) y crearon un modelo con 15 SNPs en 15 genes que tuviera la probabilidad más alta de predecir la BDR (35).

### Gen codificante del receptor *ADRB2*

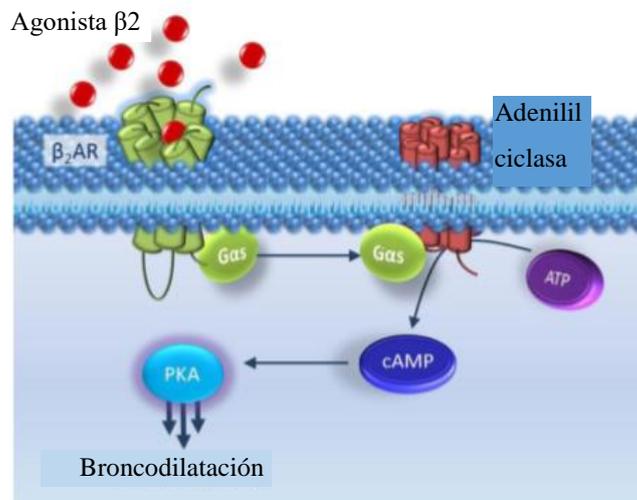
Uno de los genes de respuesta al tratamiento del asma SABA mejor caracterizado es el *ADRB2* (**Figura 4**), localizado en la región cromosómica 5q32. Presenta 3,443 bases y un solo exón, y carece de regiones no codificantes o intrones (36).



**Figura 4.** Localización del gen ADRB2.



Este gen codifica ADRB2, el receptor  $\beta_2$ -adrenérgico, perteneciente a la familia de receptores acoplados a proteína G. Esta proteína se compone de siete dominios transmembrana con un terminal C intracelular y un terminal N extracelular. La compleja cascada de señales, tras la unión del agonista  $\beta_2$  a su receptor, conduce a una relajación rápida del músculo liso de las vías aéreas (**Figura 5**) (26).



**Figura 5.** Esquema de la vía de señalización del  $\beta_2$  adrenoceptor.

La unión del agonista  $\beta_2$  a su receptor conlleva un cambio en su conformación, lo que permite que la subunidad alfa de la proteína G se disocie y se una a la adenilil ciclasa, activándola. Esta enzima cataliza la formación de AMP cíclico (AMPc) a partir de ATP. El AMPc es capaz de inhibir la fosforilación de la miosina y reducir el calcio iónico intracelular, conduciendo a la relajación de músculo liso (broncodilatación), así como al bloqueo de la broncoconstricción (26).

El polimorfismo asociado *in vitro* en mayor medida con diferencias en el grado de expresión del receptor frente a SABA es Arg16Gly. Es vital valorar mediante ensayos humanos la importancia deducida de los experimentos *in vitro* de las variantes genéticas (17).

Gracias a los resultados en humanos del ensayo BARGE (del inglés *Beta-Adrenergic Response by Genotype*), el primer ensayo prospectivo con placebo control, genotipo-estratificado, en el tratamiento del asma, se evidenció que los sujetos con genotipo Arg/Arg a los que se les administraba regularmente agonistas  $\beta_2$  inhalados tenían unos índices de flujo espiratorio máximo (PEFR) más bajos que el grupo placebo (30). Para explicar este hallazgo, los autores del estudio dedujeron que los individuos homocigotos Arg/Arg serían menos susceptibles a la acción de los agonistas. No obstante, no está del todo claro que este polimorfismo sea el principal y único responsable de estos efectos *in vivo*, por lo que se precisan de ensayos funcionales de otras variantes del gen que esclarezcan el papel de cada uno de ellos (17).

De forma general, este ensayo puso en evidencia dos hechos:

Primero, los homocigotos Arg16 experimentaban una ligera disminución en la PEFR, con un deterioro de los síntomas del asma y un mayor uso del inhalador de rescate, que era un broncodilatador rápido no  $\beta_2$  agonista, como el ipratropio (para minimizar la exposición a estos fármacos).

Segundo, los homocigotos Gly16 experimentaban un sutil incremento de la PEFR, con mejora de los síntomas y un uso reducido del inhalador de rescate.

Por tanto, la presencia de una variante genética u otra permite predecir la magnitud de respuesta que tendrá el individuo al tratamiento con SABA. De ahí la importancia de disponer de una carta genética del paciente, con el fin de predecir su respuesta al tratamiento y seleccionar el más adecuado (19).

### Aplicación de la farmacogenómica del asma en la práctica clínica

Hoy en día, la aplicación directa de los resultados obtenidos en los estudios farmacogenómicos de la respuesta a SABA es escasa; sin embargo, los esfuerzos están acelerando la traducción clínica de la investigación básica. El enorme desarrollo de las tecnologías de alto rendimiento está aportando gran cantidad de información que puede ser muy útil en las aplicaciones de farmacogenómica. Aunque, aún se necesitan estudios funcionales en modelos celulares y animales que reafirmen el importante papel de estos biomarcadores en la clínica (19).

## Conclusiones

1. La respuesta al tratamiento del asma resulta de la interacción de diversos factores, con una importante contribución de la composición genética de cada individuo.
2. Se han empleado tres estrategias básicas para la identificación de genes asociados a la respuesta a SABA.
3. El gen *ADRB2* se ha ligado en un mayor número de ocasiones con la respuesta a SABA a través de estudios de asociación de genes candidatos, particularmente el polimorfismo Arg16Gly (rs1042713).
4. La información obtenida a través de los estudios farmacogenómicos permitiría valorar el tratamiento farmacológico más apropiado para cada paciente y el riesgo de presentar efectos adversos, así como conduciría al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.
5. En la actualidad los conocimientos farmacogenómicos del asma aún no son llevados a la práctica clínica debido a la falta de estudios *in vivo* que refuercen los resultados obtenidos hasta el momento.

## Bibliografía

1. Plaza Vicente, Álvarez Cesáreo López Antolín, Llauger María Antonia, et al. en calidad de Comité Ejecutivo de la GEMA y en representación del grupo de redactores, Guía española para el manejo del asma (GEMA). Arch Bronconeumol. 2003;39:3–42
2. National Institutes of Health. Global strategy for asthma management and prevention. Publication No. 02-3659. Bethesda, MD: National Heart, Lung and Blood Institute; 2002. [Global Initiative for Asthma (GINA)]
3. Braman SS. The global burden of asthma. Chest. 2006 Jul;130(1 Suppl):4S-12S
4. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012 Dec 15;380(9859):2163-96
5. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2013;380:2095-128.
6. López Ely Jover. Asma bronquial. Medwave [Revista on-line] 2007 [Consultado 3 de marzo de 2018]; 7 (1). Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/APS/1901>
7. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Allergy. 2004 May;59(5):469-78
8. Van Wonderen KE, Van Der Mark LB, Mohrs J, Bindels PJ, Van Aalderen WM, Ter Riet G. Different definitions in childhood asthma: how dependable is the dependent variable? Eur Respir J. 2010 Jul;36(1):48-56
9. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Thorax. 2009 Jun;64(6):476-83
10. Martínez-Moragón Eva, Serra-Batlles Joan, De Diego Alfredo, Palop Marta, Casan Pere, Rubio-Terrés Carlos, Concepción Pellicer C., por el Grupo de Investigadores del estudio AsmaCost. Estudio ASMACOST. Arch Bronconeumol 2009; 45:481-486
11. López-Bastida J., Serrano-Aguilar P., Domínguez C., Duque-González B. Los costes económicos del asma en las Islas Canarias. Actas de XXIV Jornadas AES. 2004

12. Cabrera Navarro Pedro. Avances terapéuticos en el asma. *Medicina Clínica*. 2008; 130(4), 139–140
13. Iborra MI, Montaner AE. Protocolos diagnósticos en asma bronquial. *Protocolos Diagnósticos en asma bronquial* [Internet]. 2003 [Consultado 24 de marzo de 2018]; 171–86. Disponible en: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Protocolos+diagn?sticos+en+asma+bronquial#0>
14. López Guillén A., Marqués Amath L. Uso de los medidores del flujo espiratorio máximo (FEM) en el asma. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 1994 [Consultado 26 de abril de 2018]; 30(6):301–6. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300289615310590>
15. Elia I, Schmieder R, Christen S, Fendt S-M. Organ-Specific Cancer Metabolism and Its Potential for Therapy *Ilaria*. *Handb Exp Pharmacol*. 2015; 251–63
16. Lin M, Whitmire S, Chen J, Farrel A, Shi X, Guo JT. Effects of short indels on protein structure and function in human genomes. *Sci Rep* [Internet]. Springer US; 2017 [Consultado 8 de marzo de 2018]; 7(1):1–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-09287-x>
17. Park H-W, Tantisira KG, Weiss ST. Pharmacogenomics in Asthma Therapy: Where Are We and Where Do We Go? *Annu Rev Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2015 [Consultado 8 de marzo de 2018]; 55(1):129–47. Disponible en: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pharmtox-010814-124543>
18. Rang H.P., Dale M.M. et al. *Farmacogenética, farmacogenómica y medicina personalizada*. Rang y Dale *Farmacología*. 7º Ed. Barcelona: Elsevier; 2012. 132-137
19. Relling Mary V. & Evans William E. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature*. 2015; 526: p.343-350
20. Ortega VE, Hawkins GA, Peters SP, Bleecker ER. Pharmacogenetics of the beta 2-adrenergic receptor gene. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2007 [Consultado 8 de marzo de 2018]; 27(4):665–84; vii. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2736101&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
21. The National Center for Biotechnology Information [Internet]. USA. [Consultado 24 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
22. PubMed [base de datos en Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; 1966,

[consultado 28 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/accedys2.bbt.ull.es/pubmed>

23. The Pharmacogenomics Knowledgebase [Internet]. Stanford. [Consultado 16 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/index.jsp>
24. The DrugBank database [Internet]. USA. [Consultado 12 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.drugbank.ca/>
25. H. Halawi. Pharmacogenomics Pharmacogenetics and the treatment of. 2017;18:1085–94
26. P. de Lucas Ramos P, A. Ferreiro, JM Rodríguez González-Moro. Agonistas adrenérgicos β2 y corticoides. Arch Bronconeumol. 2007;43:11–7
27. MJ Mcgeachie, EA Stahl, BE Himes, SA Pendergrass, John J, CG Irvin, et al. NIH Public Access. 2014;23(6):324–8.
28. SH Lee, NR Wray , ME Goddard , PM Visscher . Estimating missing heritability for disease from genome-wide association studies. American journal of human genetics. 2011; 88:294–305.[PubMed: 21376301]
29. SF Thomsen , S van der Sluis , KO Kyvik , A Skytthe, V Backer . Estimates of asthma heritability in a large twin sample. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2010; 40:1054–61. [PubMed: 20528882]
30. ME Wechsler, SJ Kunselman, VM Chinchilli, E Bleecker, HA Boushey, et al. 2009. Effect of β2- adrenergic receptor polymorphism on response to long-acting β2 agonist in asthma (LARGE trial): a genotype-stratified, randomised, placebo-controlled, crossover trial. Lancet 374:1754–64
31. AA Litonjua, J Lasky-Su, K Schneiter, KG Tantisira, R Lazarus, et al. 2008. ARG1 is a novel bron- chodilator response gene: screening and replication in four asthma cohorts. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 178:688–94
32. QL Duan, R Du, J Lasky-Su, BJ Klanderman, AB Partch, et al. 2013. A polymorphism in the thyroid hormone receptor gene is associated with bronchodilator response in asthmatics. Pharmacogenomics J. 13:130–36
33. KA Drake, DG Torgerson, CR Gignoux, JM Galanter, LA Roth, et al. 2014. A genome-wide association study of bronchodilator response in Latinos implicates rare variants. J. Allergy Clin. Immunol. 133(2):370– 78.e15
34. BE Himes, X Jiang, R Hu, AC Wu, JA Lasky-Su, et al. 2012. Genome-wide association

analysis in asthma subjects identifies SPATS2L as a novel bronchodilator response gene. PLoS Genet. 8:e1002824

35. BE Himes, AC Wu, QL Duan, B Klanderman, AA Litonjua, et al. 2009. Predicting response to short- acting bronchodilator medication using Bayesian networks. Pharmacogenomics 10:1393–412
36. GeneCards [base de datos en Internet]. Weizmann Institute of Science; 1996, [Consultado 22 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ADRB2>.