

**Asignatura:** Farmacogenética  
**Año:** 2020  
**Período lectivo:** 1° Cuatrimestre (G)  
**Departamento:** DEPARTAMENTO CIENCIAS BASICAS Y EXPERIMENTALES  
**Carga horaria total:** 64  
**Carga horaria** 4

# DATOS ESPECÍFICOS DE LA ASIGNATURA

## Docentes

---

Profesor Ayudante de 1ra: BELIERA, Melina Daniela

Profesor Asociado: FERRERO, Paola Viviana

## Objetivos

---

Se espera que al regularizar la materia el alumno pueda:

- Entender la relevancia de los factores genéticos en la variabilidad de las respuestas a los fármacos, otras sustancias y el ambiente.
- Analizar las implicaciones bioéticas de los estudios farmacogenéticos.
- Conocer y entender las estrategias terapéuticas basadas en terapia génica.

## Metodología

---

La materia será desarrollada mediante el dictado de clases teóricas y clases prácticas, que incluyen trabajos prácticos y seminarios. Las clases teóricas mostrarán los fundamentos de los distintos temas contenidos en el programa.

SEMINARIOS: se analizarán trabajos científicos, se resolverán ejercicios y problemas.

TRABAJOS PRÁCTICOS: se observarán los efectos de diferentes fármacos según la constitución genética de distintas cepas del organismo modelo a utilizar (*Drosophila melanogaster*) y se estudiarán polimorfismos humanos implicados en el metabolismo de sustancias. Se estudiarán casos sobre terapia génica y medicina personalizada.

Se plantea una estructura bimodal (virtual y presencial). En relación a esto, el 30% de los conceptos teóricos se ofrecerá mediante la plataforma virtual de la UNNOBA.

## Modalidad de cursada

---

Teórico-Práctico

## Estrategias de evaluación

---

Para aprobar los Trabajos Prácticos, los alumnos deberán:

- 1.- Cumplir con un 80 % de asistencia a los TP.
- 2.- Tener todos los informes de los Trabajos Prácticos aprobados. Estos informes que presentarán en la siguiente clase luego de cada trabajo práctico.

Para aprobar los contenidos teóricos de la asignatura y de los seminarios, se realizarán dos evaluaciones domiciliarias a partir de un tema a elección por parte de los estudiantes, de lo visto en cada tramo de la cursada. Se presentarán por escrito y el formato será semejante al de una revisión científica.

Para aprobar la materia deberán aprobar los Trabajos prácticos y por lo menos una de las revisiones de los contenidos teóricos. Habiendo aprobado estas instancias el alumno deberá realizar una exposición oral final, resumida, con una puesta en común para debatir sobre los avances experimentales y en la clínica, en torno a los temas dados.

## Unidades temáticas

---

### Contenidos:

**Unidad 1:** Qué es la farmacogenética y la farmacogenómica. Introducción. Relación gen-ambiente.

**Unidad 2:** Polimorfismos de los sistemas de metabolización de fármacos. Genética molecular de receptores, proteínas metabolizadoras y transportadoras de fármacos.

**Unidad 3:** Farmacogenómica y farmacogenética de las enfermedades humanas. Terapia génica.

**Unidad 4.** Aspectos éticos de la farmacogenómica y farmacogenética.

### Contenidos Teóricos detallados

**Unidad 1-** Qué es la farmacogenética y la farmacogenómica. Introducción. Conceptos básicos de farmacología.

Farmacocinética y farmacodinamia. Variaciones individuales implicadas en la respuesta a drogas: edad, sexo, enfermedades, interacciones medicamentosas. Variaciones importantes para la relación-individuo ambiente: ejemplo; intolerancia.

**Unidad 2-** Polimorfismos de los sistemas de metabolización de fármacos. Genética molecular proteínas

metabolizadoras, transportadoras de fármacos y de receptores.

Polimorfismos genéticos. Búsqueda de polimorfismos genéticos por la observación del fenotipo: análisis de la capacidad metabólica individual. Metabolizadores lentos, rápidos o ultra-rápidos. Búsqueda de polimorfismos genéticos por la observación del genotipo: Análisis de ADN. Epidemiología de los efectos adversos de drogas.

Enzimas responsables del metabolismo de los fármacos (y/o de sustancias endógenas implicadas en la acción de estos): familia de proteínas Citocromo P450, enzima tiopurina metil transferasa, enzimas glutatión S-transferasas. Aspectos genéticos del metabolismo del alcohol.

Proteínas transportadoras de fármacos (y/o de sustancias endógenas como por ejemplo neurotransmisores, hormonas, etc.): glicoproteína-P (P-gp), proteínas relacionadas con la resistencia a los quimioterápicos de las células cancerosas (MRPs). Receptores y dianas terapéuticas: Receptores adrenérgicos  $\beta$ -2, receptor de la vitamina D (VDR), Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), Receptor 2 de la familia del factor de crecimiento epidérmico (Her2/neu), metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), Timidilato sintetasa (TYMS).

**Unidad 3:** Farmacogenómica y farmacogenética de las enfermedades humanas. Terapia génica. Diseños recomendados para el análisis farmacogenético en ensayos clínicos. Bases de datos. Pruebas de diagnóstico farmacogenético. Casos de medicina personalizada y terapia génica.

**Unidad 4.** Aspectos éticos de la farmacogenómica y farmacogenética. Agencias reguladoras. Panorama internacional de la terapia génica en la investigación y la clínica.

## Trabajos Prácticos

### Contenidos Prácticos

1. Incidencia de factores individuales en la expresión de genes y en la respuesta a compuestos. Ejemplo de la edad.
2. Análisis de polimorfismos genéticos responsables de la metabolización de sustancias. Caso de la metabolización del etanol.
3. Efecto de compuestos de uso terapéutico en modelos de individuos sanos y portadores de patologías específicas por mutación de genes involucrados en vías de señalización: caso Parkinson y epilepsia.
4. Variaciones genotípicas sustanciales en la vinculación individuo-ambiente. Ejemplo de la termotolerancia.
5. Análisis de casos clínicos por los estudiantes. Puesta en común de polimorfismos genéticos, vías de señalización y reacción a medicamentos.

## Trabajos Prácticos

1. T.P. Nº1. La edad como factor que altera la expresión génica y la respuesta a sustancias. Se analizarán dos poblaciones de individuos de la especie *Drosophila melanogaster* que presenten diferentes edades (5 días y 40 días). Un grupo de individuos de cada edad será sometido a un pulso de cafeína y otro grupo a un pulso de nicotina. Se observará al microscopio la respuesta contráctil cardíaca. Se comparará la acción de cada sustancia sobre el mismo tejido diana. Se interpretará cómo afecta la expresión génica a lo largo del envejecimiento, la respuesta a la cafeína y a la nicotina. Se analizarán casos en donde alteraciones en la expresión de los genes a edades tempranas, mimetizan el efecto producido a edades tardías y viceversa, mediante la comparación con dos cepas mutantes de *Drosophila* (una sobreexpresa la proteína eIF4E y otra cepa la proteína 4E-BP).
2. T.P. Nº 2. Identificación de polimorfismos de la enzima ALDH – responsable del metabolismo del alcohol- entre los estudiantes. Se procederá a la genotipificación de un polimorfismo de un único nucleótido (SNP) utilizando PCR específicas de alelo en el gen de la enzima aldehído deshidrogenasa (ALDH). Un polimorfismo de un único nucleótido o SNP (Single Nucleotide Polymorphism) G?A conduce a una mutación en la proteína (E487K). El alelo A, por lo tanto, resulta en la pérdida de la función de la enzima. Este alelo infrecuente A es dominante incompleta del alelo más frecuente G. Este polimorfismo puede ser detectado con primers que se unen al templado en presencia del nucleótido A o G.
3. T.P. Nº3. Influencia de sustancias en dos modelos de enfermedades. Uso de cannabis en Parkinson y epilepsia mediante dos cepas de *Drosophila* que presentan mutaciones en genes vinculados al desarrollo de estas patologías. Los efectos de la administración de cannabis comparados con la cepa salvaje se determinarán mediante análisis de comportamiento. El estudio se realizará con distintas dosis para evaluar aspectos de la farmacocinética de la sustancia. La cepa utilizada como modelo de Parkinson portará una microdelección del gen DJ-1 y la cepa utilizada como modelo de epilepsia porta una mutación del gen eag (que codifica para el canal de potasio gatillado por voltaje).
4. T.P. Nº 4. Identificación de QTL para termotolerancia en el ambiente término natural y resistencia al estrés térmico en dos cepas de *Drosophila*. Se propone investigar la base genética de la resistencia al estrés por calor estudiando una cepa ultrarresistente al aumento de temperatura y otra sensible a este cambio. Se investigará un QTL de termotolerancia detectado en el cromosoma 2. Las cepas se caracterizarán a través del tiempo que tardan en recuperarse del coma inducido por calor. Los genes candidatos primarios para la resistencia al estrés ambiental son los que codifican para "heat-shock proteins". Mediante el uso de la base de datos [www.flybase.org](http://www.flybase.org) se caracterizarán los genes que se encuentran dentro de los QTL de ambas cepas. Se obtendrá información sobre la estructura del gen (ej., intrones, exones, etc), número de alelos descriptos, función molecular y proceso biológico en el que interviene.
5. TP. Nº 5 Uso de bases de datos para la identificación de polimorfismos relevantes en el efecto terapéutico de diferentes compuestos. Estudios de casos. Se utilizarán las bases <https://www.pharmvar.org/resources>, <http://mayoresearch.mayo.edu/center-for-individualized-medicine/drug-gene-testing.asp>, <https://medlineplus.gov/lab-tests/pharmacogenetic-tests/>. Los estudiantes optarán por un tipo de vía de señalización, patología y

medicamento y realizarán una breve búsqueda en dichas bases de datos sobre polimorfismos que podrían afectar la respuesta a las sustancias. Se abordarán casos de terapia génica y medicina personalizada. Se hará una puesta en común con bibliografía respaldatoria, de los casos elegidos para investigar.

## Bibliografía

---

### Obligatoria:

(provista por el docente responsable y de libre acceso en internet)

PHARMACOGENETICS. Ian P. Hall and Munir Pirmohamed. Taylor and Francis

PHARMACOGENETICS: WENDELL W. WEBER. Oxford University Press

Metabolismo de los fármacos. C del Arco. [http://www.innovacion.gob.sv/inventa/attachments/article/2909/CAP+5+\(73-85\).pdf](http://www.innovacion.gob.sv/inventa/attachments/article/2909/CAP+5+(73-85).pdf)

[https://www.uv.es/~jcastell/Citocromo\\_P450.pdf](https://www.uv.es/~jcastell/Citocromo_P450.pdf)

<http://www.nigms.nih.gov/Initiatives/PGRN>

<http://www.pharmgkb.org/>

<http://www.actionbioscience.org/genomic/barash.html>

Farmacogenética y variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos. Ignacio Andrés Arribas. Academia de Farmacia "Reino de Aragón". Zaragoza, 23 de marzo de 2010.

FARMACOGENÉTICA EN EL LABORATORIO CLÍNICO: MÉTODOS ANALÍTICOS Y APLICACIONES. Juanjo Hernández Sánchez. EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO 2012-2013 Ed Cont Lab Clín; 16: 52 - 70

<http://www.seqc.es/download/tema/7/3318/1114079178/2560038/cms/tema-5-farmacogenetica-en-el-laboratorio-clinico.pdf/>

Farmacogenética en la Enfermedad de Parkinson: Influencia de Polimorfismos Genéticos Sobre los Efectos de la Terapia Dopaminérgica ARCHIVOS DE MEDICINA ISSN 1698-9465 2016 Vol. 12 No. 3: 9 doi: 10.3823/1308

[https://bioethics.miami.edu/\\_assets/pdf/international/pan-american-bioethics-initiative/argentina/Module14973.pdf](https://bioethics.miami.edu/_assets/pdf/international/pan-american-bioethics-initiative/argentina/Module14973.pdf)

Polimorfismo genético en el paciente crítico. Parte II: aplicaciones especiales de los polimorfismos genéticos.

Farmacogenética y terapia génica. G. SIRGO, J. RELLO, M. BODÍ, E. DIAZ, J.L. PÉREZ VELA, G. HERNÁNDEZ y G.

WATERER. Med Intensiva 2003;27(3):181-87.

Asociación entre el polimorfismo Arg48His en el gen de la ADH 1B el y consumo de alcohol en la población española.

Francès F. Andrés C. Gac. int. cienc. forense ISSN 2174-9019 . Nº 17. Octubre-Diciembre, 2015

Dopamine D2 receptor gene variants and response to rasagiline in early Parkinson's disease: a pharmacogenetic study.

Masellis M, Collinson S, Freeman N, Tampakeras M, Levy J, Tchelet A, Eyal E, Berkovich E, Eliaz RE, Abler V, Grossman I,

Fitzer-Attas C, Tiwari A, Hayden MR, Kennedy JL, Lang AE, Knight J. Brain. 2016 Jul;139(Pt 7):2050-62. doi:

10.1093/brain/aww109. Epub 2016 May 13.

### Complementaria:

-

### Programación de Actividades

---

-

### Recursos

---

-

### Plan de formación del equipo docente

---

-

### Descripción de las tareas de los integrantes del equipo docente

---

Melina Daniela BELIERA

Paola Viviana FERRERO

