

¿Es posible trasladar los avances en farmacogenética a la medicina veterinaria?

José Augusto García-Agúndez, Elena García-Martín y Pedro Ayuso Parejo

Instituto Universitario de Biomarcadores de Patologías Moleculares,
Universidad de Extremadura, Avda. de las Ciencias s/n, 10071, Cáceres.

La contribución de la farmacología española al progreso internacional en los campos de la farmacogenética y la farmacogenómica resulta notable, especialmente si se considera la limitada disponibilidad de recursos y la escasa inversión destinada a estas disciplinas. Y a pesar de ello, en el contexto nacional existen laboratorios que han demostrado una actividad particularmente destacada, contribuyendo de forma significativa a la cobertura farmacogenética dentro del sistema sanitario público (Abad-Santos et al. 2024). Cabe esperar que dicha cobertura continúe ampliándose y perfeccionándose en el futuro. A la luz del conocimiento acumulado en farmacogenética humana, cabe preguntarse si ha llegado el momento de explorar su aplicación en el ámbito de la medicina veterinaria. En esta editorial invitada, se examinan los principales factores que limitan la transferencia de estos avances al estudio farmacogenético en animales.

Según las directrices más recientes de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la farmacogenética se define como el estudio de las variaciones en la secuencia del ADN que influyen en la respuesta individual a los fármacos. La mera definición ya pone de manifiesto uno de los principales desafíos en su aplicación al ámbito veterinario: la extraordinaria diversidad genética existente entre las distintas especies animales, en contraste con la relativa homogeneidad del genoma humano. Mientras que la variabilidad genética entre dos individuos humanos se estima en torno al 0,1 %, las diferencias interespecie son considerablemente

más amplias, afectando tanto al número de cromosomas, como a la cantidad de genes codificadores y a la propia secuencia de estos.

Es ampliamente conocido que ciertos grupos farmacológicos causan toxicidad específica en determinadas especies animales, provocando reacciones adversas severas. Un ejemplo paradigmático lo constituyen los felinos, cuya limitada actividad de la enzima UDP-glucuronosiltransferasa (UDPGT) restringe su capacidad para metabolizar compuestos como el paracetamol o los salicilatos. Asimismo, incluso dentro de una misma especie, como ocurre en los caninos, se han

documentado variaciones genéticas en el receptor opioide mu entre distintas razas, lo que se traduce en una respuesta farmacológica heterogénea frente a los opioides dentro de la misma especie.

En la actualidad, se dispone de las secuencias genómicas de la mayoría de las especies animales, lo que permite realizar análisis comparativos de gran precisión. Por ejemplo, el estudio del genoma canino revela la presencia de diversos genes codificadores de citocromos P450, que son fundamentales al codificar enzimas metabolizadoras de fármacos. Algunos de los genes caninos son homólogos a los humanos, como *CYP1A2*, *CYP2B6* o *CYP2E1*. Sin embargo, en perros se observa la ausencia de genes pertenecientes a la subfamilia CYP3A (que en humanos están implicados en el metabolismo de la mayor parte de fármacos), con la excepción de *dCYP3A26*, que no tiene equivalente en el genoma humano. Asimismo, genes de gran relevancia clínica en humanos como *CYP2D6*, *CYP2C9* o *CYP2C19* no se encuentran en el genoma canino, aunque sí se ha identificado el equivalente de *CYP2C18*, que sin embargo no tiene un papel relevante en el metabolismo de fármacos en humanos. En cuanto a las N-acetiltransferasas, los perros carecen del gen *NAT2*, pero presentan *NAT10* y *NAT14*.

A pesar de disponer de las secuencias de ADN, aún no se conoce en profundidad la funcionalidad de muchas de las enzimas codificadas por estos genes, su capacidad para metabolizar fármacos, y si las variaciones genéticas existentes pueden inducir alteraciones farmacocinéticas

que modulen la respuesta terapéutica. Por ejemplo, los genes que codifican las enzimas UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) en perros difieren significativamente de sus genes homólogos humanos, tanto en términos estructurales como en la especificidad de sustrato de las enzimas que codifican. Por ejemplo, los genes *dUGT1A2* y *dUGT1A4* en perros son homólogos del gen humano *UGT1A4*, pero las enzimas que codifican no poseen capacidad para catalizar la conjugación de dexmedetomidina (Troberg et al. 2015). La única enzima de la familia *dUGT1A* que presenta una especificidad de sustrato comparable a la humana es la homóloga de UGT1A6, implicada en el metabolismo del paracetamol en humanos (Troberg et al. 2015, Cerezo-Arias et al. 2022).

Las diferencias entre especies en el ámbito de la farmacogenética no son únicamente cuantitativas, sino también cualitativas. Por ejemplo, la enzima UGT1A10 humana presenta una eficacia aproximadamente 25 veces superior a la de su homóloga canina *dUGT1A10* en el metabolismo del 17- β -estradiol (Troberg et al. 2015). En humanos, la conjugación del diclofenaco se realiza predominantemente a través de UGT1A10, con una participación secundaria de UGT1A9 y UGT1A3. En contraste, en perros, la actividad metabólica global frente a este fármaco es aproximadamente tres veces menor, y está mediada principalmente por *dUGT1A3* y *dUGT1A2*, con una contribución marginal de *dUGT1A4*, *dUGT1A1*, *dUGT1A11*, *dUGT1A7* y *dUGT1A10*.

A esta complejidad derivada de las divergencias genéticas entre especies se suma la variabilidad entre razas.

Por ejemplo, aunque se dispone de las secuencias genómicas del gato doméstico y del leopardo, el conocimiento sobre otras especies felinas sigue siendo limitado. Una situación similar se observa en los cánidos, donde las diferencias genéticas entre razas aún no han sido completamente caracterizadas. Existe una alta probabilidad de que la raza constituya un determinante genético relevante en la modulación de la respuesta farmacológica.

¿Implica esta complejidad genética que resulte inviable trasladar los conocimientos actuales en farmacogenética humana al ámbito de la medicina veterinaria? No necesariamente. Es cierto que será imprescindible caracterizar la especificidad de sustrato de cada enzima en función de la especie —y, probablemente, también de la raza—, y analizar la variabilidad en los genes que codifican las enzimas más relevantes para la respuesta farmacológica, así como el impacto de dichas variaciones sobre la farmacocinética y la aparición de efectos adversos. En este contexto, los hallazgos obtenidos en humanos no pueden considerarse directamente extrapolables a otras especies animales. Sin embargo, es posible utilizar los procedimientos metodológicos consolidados desde los años ochenta, cuando se inició la farmacogenética molecular, hasta la actualidad. Estos procedimientos, desarrollados a lo largo de décadas, han demostrado ser fundamentales en la identificación de asociaciones gen-fármaco, en las estrategias de validación, la selección y graduación de la evidencia científica —por ejemplo, mediante la valoración progresiva de los resultados según su origen (*in silico* < procariotas < células eucariotas < hepatocitos < farmacocinética < efectos clínicos)—, en

la estandarización de la fortaleza de las evidencias, en la elaboración de guías clínicas y sistemas de apoyo a la decisión terapéutica (Caudle et al. 2014), así como en los aspectos regulatorios, y la formación y acreditación de los laboratorios que realizan pruebas genéticas (McDevitt et al. 2024).

Aunque la identificación de genes y enzimas relevantes en la respuesta a fármacos animales deba abordarse prácticamente desde cero, actualmente se dispone de herramientas que no estaban disponibles en las décadas de 1980 y 1990. Entre ellas destacan el acceso a secuencias genómicas completas de las principales especies, las tecnologías de secuenciación masiva, la genómica comparativa, los sistemas de arrays TaqMan para la validación de resultados, y los métodos de detección de fármacos y metabolitos con una sensibilidad significativamente superior a las de hace algunos años. A ello se suma la experiencia acumulada durante varias décadas, que, pese a la magnitud del reto, permitirá avanzar con mucha mayor rapidez que en el desarrollo inicial de la farmacogenética humana.

Uno de los desafíos emergentes en el ámbito de la farmacogenética consiste en integrar los conocimientos actualmente disponibles con aquellos que se deriven de la farmacogenómica, favoreciendo una comprensión más holística de la respuesta farmacológica. Según la definición establecida por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), esta última disciplina se centra en el estudio de cómo la variabilidad en la expresión génica influye en la susceptibilidad a enfermedades y en la respuesta a los tratamientos farmacológicos. En el contexto humano, la práctica totalidad de las guías

clínicas se fundamentan exclusivamente en datos farmacogenéticos, sin que se haya incorporado de forma sistemática la información procedente de otras disciplinas ómicas. Esta integración se encuentra aún en una fase incipiente y es un objetivo de investigación prioritario para los próximos años. El desarrollo de este objetivo abre la posibilidad de evaluar de manera casi inmediata la relevancia de los hallazgos obtenidos en humanos utilizando ómicas, para su aplicación en animales.

Así, aunque la farmacogenética veterinaria se halla en una fase incipiente, puede beneficiarse de un contexto científico y tecnológico que permite anticipar un desarrollo más ágil y eficiente que el observado en sus inicios en humanos y es plausible que, una vez completada la integración de datos ómicos, la distancia entre el conocimiento acumulado en humanos y el correspondiente en animales se reduzca significativamente. Este escenario permitiría una convergencia más rápida y eficaz en la comprensión de los mecanismos moleculares que subyacen a la variabilidad en la respuesta farmacológica entre especies.

Referencias

1. Abad-Santos, F., S. F. Alino, A. M. Borobia, E. Garcia-Martin, P. Gasso, O. Maronas and J. A. G. Agundez (2024). "Developments in pharmacogenetics, pharmacogenomics, and personalized medicine." *Pharmacol Res* **200**: 107061.
2. Caudle, K. E., T. E. Klein, J. M. Hoffman, D. J. Muller, M. Whirl-Carrillo, L. Gong, E. M. McDonagh, K. Sangkuhl, C. F. Thorn, M. Schwab, J. A. Agundez, R. R. Freimuth, V. Huser, M. T. Lee, O. F. Iwuchukwu, K. R. Crews, S. A. Scott, M. Wadelius, J. J. Swen, R. F. Tyndale, C. M. Stein, D. Roden, M. V. Relling, M. S. Williams and S. G. Johnson (2014). "Incorporation of pharmacogenomics into routine clinical practice: the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline development process." *Curr Drug Metab* **15**(2): 209-217.
3. Cerezo-Arias, M. L. O., J. Gomez-Tabales, M. Marti, E. Garcia-Martin and J. A. G. Agundez (2022). "Common UGT1A6 Variant Alleles Determine Acetaminophen Pharmacokinetics in Man." *J Pers Med* **12**(5).
4. McDevitt, T., M. Durkie, N. Arnold, G. J. Burghel, S. Butler, K. B. M. Claes, P. Logan, R. Robinson, K. Sheils, N. Wolstenholme, H. Hanson, C. Turnbull and S. Hume (2024). "EMQN best practice guidelines for genetic testing in hereditary breast and ovarian cancer." *Eur J Hum Genet* **32**(5): 479-488.
5. Troberg, J., E. Jarvinen, M. Muniz, N. Sneitz, J. Mosorin, M. Hagstrom and M. Finel (2015). "Dog UDP-glucuronosyltransferase enzymes of subfamily 1A: cloning, expression, and activity." *Drug Metab Dispos* **43**(1): 107-118.