

Papel de la superfamilia ABC en la resistencia farmacológica

Role of the superfamily of ABC transports in pharmacological resistance

Papel da superfamília ABC na resistência a drogas

Rôle de la superfamille ABC dans la résistance pharmacologique

Mayasil Morales-Pérez¹, Ana Julia García-Milian²

DOI: 10.19136/hs.v16i2.1469

ARTICULO ORIGINAL

Fecha de recibido: 31 de octubre de 2016. Fecha de aceptado: 8 de febrero de 2017.

Autor de correspondencia

Mayasil Morales-Pérez. Dirección postal: Departamento Farmacología, Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón" Republica de Cuba.
Correo electrónico: mayasilmp@infomed.sld.cu.

Resumen

Objetivo: Actualizar los conocimientos acerca de los transportadores de la superfamilia ABC vinculados con la resistencia farmacológica.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio donde se aplicó el método cualitativo, mediante una revisión bibliográfica y documental sobre el tema en fuentes de datos digitales. Se usaron los descriptores DeCs-MeSH: transportadores ABC, superfamilia ABC, resistencia farmacológica, ATP binding-cassette. Se revisaron artículos publicados sobre el tema, a través de los buscadores habituales (Google, PubMed, Cochrane, Future Medicine, Scielo, entre otros), teniendo en cuenta la calidad y la actualidad de ellos.

Resultados: Se destaca la importancia clínica de estos transportadores que se relacionan con la aterosclerosis, enfermedades hepáticas, enfermedad de Alzheimer, entre otras. Esto los convierte en dianas atractivas para el diseño de nuevos medicamentos; pero al mismo tiempo, pueden expulsarlos de la célula, haciéndola resistente como a los antitumorales, antimicrobianos y antivirales.

Conclusiones: Los transportadores ABC tienen una función central en los efectos adversos que diferentes sustancias, entre ellas los fármacos, tienen sobre la célula. Además, el polimorfismo genético en esta superfamilia se asocia con alteraciones farmacocinéticas que pueden desencadenar resistencia farmacológica; el impacto de estas modificaciones es el centro de recientes investigaciones que las sitúan como posible blanco terapéutico.

Palabras clave: Transportadores ABC; Superfamilia ABC; Resistencia farmacológica; ATP binding- cassette.

1. Médico. Profesora instructor. Especialista en Medicina General Integral. Máster en Farmaco-epidemiología. Residente de Farmacología. Departamento Farmacología, Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón".

2. Médico. Doctora en Ciencias de la salud. Profesora e investigadora Titular. Especialista de II grado en Farmacología. Máster en Economía de la Salud. Doctor en Ciencias de la Salud. Escuela Nacional de Salud Pública, Cuba.

Abstract

Objective: To update the knowledge about the ABC transporters superfamily linked to drug resistance.

Materials and methods: A qualitative study where the method was applied, using a bibliographical and documentary review on the subject of digital data sources was conducted. ABC transporters, ABC superfamily, and drug resistance, binding- ATP cassette: the DECS-MeSH descriptors were using published articles on the subject through the usual search engines (Google, PubMed, Cochrane, Future Medicine, Scielo, among others), counting on the quality and timeliness of them were review

Results: The clinical significance of these transporters is stress as they relate to atherosclerosis, liver disease, Alzheimer's disease, among other conditions. This makes them attractive targets for new drug design; but at the same time, they can expel the cell making it resistant as antitumor, antimicrobial and antiviral

Conclusions: ABC transporters have central role in the adverse effects of different substances, including drugs, have on the cell. In addition, the genetic polymorphism in this superfamily is associated with pharmacokinetic changes that can trigger drug resistance; the impact of these changes is the focus of recent research that place them as a possible therapeutic target.

Key words: ABC transporters; ABC superfamily; Drug resistance; ATP binding- cassette.

Resumo

Objetivo: Atualizar o conhecimento sobre os transportadores de superfamília ABC ligada à resistência a drogas.

Materiais e métodos: Foi realizado um estudo qualitativo, através de uma revisão da literatura e documental sobre o tema em fontes de dados digitais. Foram utilizados os descritores DeCs-MeSH: transportadores ABC, superfamília ABC, resistência farmacológica, ATP binding- cassette. Foram pesquisados artigos sobre o tema, através dos motores de busca (Google, PubMed, Cochrane, Future Medicine, Scielo, entre outros), tendo em conta a qualidade e a sua atualidade.

Resultados: Destacou-se a importância clínica destes transportadores que se relacionam com a aterosclerose, doenças hepáticas, de Alzheimer, entre outras. Isso os torna alvos atraentes para o design de novos fármacos, mas ao mesmo tempo, os fármacos podem ser expulsos da célula, tornando-a resistente aos antitumorais, antimicrobianos e antivirais.

Conclusões: Os transportadores ABC têm uma função central nos efeitos adversos que diferentes substâncias, tais como os fármacos, possuem sobre a célula. Além disso, o polimorfismo genético desta superfamília está associado às alterações farmacocinéticas que podem desencadear a resistência aos medicamentos; o impacto dessas mudanças é o centro de pesquisas recentes que os coloca como um possível alvo terapêutico.

Palavras-chave: Transportadores ABC; Superfamília ABC; Resistência farmacológica; ATP binding- cassette.

Résumé

Objectif: Actualiser les connaissances sur les transporteurs de la superfamille ABC liés à la résistance pharmacologique.

Matériaux et méthodes: Une étude qualitative a été réalisée au moyen d'une recherche bibliographique et documentaire dans différentes sources de données numériques avec les moteurs de recherche habituels (Google, PubMed, Cochrane, Medicine Future, Scielo, entre autres). Les descripteurs DeCs-MeSH utilisés ont été: transporteurs ABC, superfamille ABC, résistance pharmacologique, ATP binding- cassette. Un certain nombre d'articles relatifs au sujet ont été sélectionnés en fonction de leur qualité et de leur actualité.

Résultats: Les résultats mettent en avant l'importance clinique de ces transporteurs du fait de leur relation avec l'athérosclérose, certaines maladies hépatiques, la maladie d'Alzheimer, et d'autres affections. Cela en fait des cibles attrayantes pour la conception de nouveaux médicaments; mais en même temps, ils peuvent expulser des médicaments de la cellule et la rendre résistante aux antitumoraux, antimicrobiens et antiviraux, par exemple.

Conclusions: Les transporteurs ABC jouent un rôle central dans les conséquences néfastes de différentes substances, y compris les médicaments, sur la cellule. En outre, le polymorphisme génétique dans cette superfamille est associé à des modifications pharmacocinétiques qui peuvent déclencher une résistance aux médicaments; l'impact de ces modifications est l'objet de recherches récentes qui les placent comme cible thérapeutique possible.

Mots-clés: Transporteurs ABC; Superfamille ABC; Résistance aux médicaments ; ATP binding- cassette.

Introducción

El paso selectivo de sustancias es una de las funciones más importantes de la membrana plasmática. Dentro de los mecanismos de transporte involucrados en este proceso, se encuentra el transporte activo, el cual requiere de la participación de algunas proteínas transmembranales, que determinan el paso de las sustancias en contra de un gradiente de concentración o de un potencial electroquímico, por lo que requieren del consumo de energía en forma de ATP para su funcionamiento.^{1,2}

Existen cuatro tipos de bombas que acoplan el transporte a la hidrólisis de ATP, las que también son conocidas como bombas ATPasas. Dentro de estas, la superfamilia ABC constituye la mayor familia de transportadores de membrana. El término ABC deriva del inglés "ATP binding- cassette" el cual hace referencia a los dominios catalíticos, altamente conservados, de la proteína que une ATP durante el transporte; también se pueden encontrar como caja de unión a ATP. En el genoma humano existen 49 genes conocidos para las proteínas de la familia ABC. En animales inferiores, plantas y microorganismos, también existen genes que codifican para este tipo de transportadores.²⁻⁴

Estas ATPasas bombean, de forma unidireccional o vectorial, aminoácidos, péptidos, proteínas, iones metálicos, diversos lípidos, sales biliares y muchos compuestos hidrofóbicos, incluidos medicamentos, fuera de las células y en contra de un gradiente de concentración. También se han visto relacionadas con el transporte de sustancias hacia el interior de compartimentos intracelulares como el retículo endoplasmático, mitocondria o peroxisomas.⁴

Los genes ABC son esenciales para muchos procesos celulares como por ejemplo, la absorción y eliminación de fármacos en el organismo. Las mutaciones en al menos 13 de ellos se relacionan o contribuyen a la aparición de una serie de trastornos genéticos en los seres humanos dentro de los que se encuentran entre otros: la fibrosis quística, enfermedad de Tangier, síndrome de linfocitos desnudos tipo I y anemia sideroblástica con ataxia ligada a X.⁴⁻⁷

Desde hace años se conocen los defectos hereditarios en el transporte de membrana y se han identificado los genes involucrados. En la última década, el término polimorfismo se ha relacionado con los transportadores de membrana que participan en la respuesta farmacológica, pues se ha comprobado que una mínima variación en la secuencia de su ADN se traduce como una alteración en el fenotipo, que provoca cambios en esta respuesta. En el caso específico de que ocurra una pérdida total de la respuesta farmacológica primaria (bien sea congénita o adquirida), a

pesar de haber alcanzado las concentraciones terapéuticas del medicamento, se habla de resistencia o inmunidad medicamentosa. El gran problema que encierra el estudio de las resistencias no radica solo en la aparición de estas sino que también pueden limitar tratamientos posteriores. Por ello es importante identificarlas con los estudios correspondientes para de esta forma individualizar y optimizar al máximo el régimen terapéutico.^{8,9,10}

Desde el punto de vista clínico los transportadores del tipo ABC también tienen gran importancia ya que se pueden relacionar con la aparición de afecciones como Alzheimer (ABCAB1 y ABCA7/ gpP), aterosclerosis (ABCA1 y ABCG1), enfermedades hepáticas (ABCB11 y ABCB4), además de las que se corresponden con los trastornos genéticos antes mencionados. Este contexto convierte a los transportadores ABC en dianas atractivas para el diseño de medicamentos. Sin embargo pueden, al mismo tiempo, expulsar diferentes fármacos de la célula, haciéndola resistente a estos como se ha descrito para agentes antitumorales, antirretrovirales y anticonvulsivantes.¹¹⁻¹⁶ Por ello el objetivo de este trabajo es actualizar conocimientos acerca de los transportadores de la superfamilia ABC vinculados con la resistencia farmacológica.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio donde se aplicó el método cualitativo, mediante una revisión bibliográfica y documental sobre el tema en fuentes de datos digitales. Se usaron los descriptores DeCs-MeSH: *transportadores ABC*, *superfamilia ABC*, *resistencia farmacológica*, *ATP binding- cassette*.

Se revisaron artículos publicados sobre el tema, a través de los buscadores habituales (Google, PubMed, Cochrane, Future Medicine, Scielo), teniendo en cuenta su calidad y actualidad.

Se realizó el análisis de contenidos a través de expertos. Para la recolección de los datos se elaboró una ficha instructiva. El tratamiento de los datos se realizó mediante el análisis de contenido de tipo directo.

Resultados

Las ATPasas de tipo ABC tienen cuatro dominios, dos de ellos son proteínas integrales de membrana, altamente hidrófobas, mientras que los otros dos son proteínas periféricas, localizadas en la cara citoplásmica de la membrana. Cada uno de los dos dominios integrales consta de seis segmentos transmembrana, que probablemente forman el elemento de paso de las moléculas de soluto. Los dos dominios periféricos son los cassettes que unen ATP y

acoplan su hidrólisis al proceso del transporte.^{3,4}

El estudio del transporte de fármacos se centra fundamentalmente en dos superfamilias la ABC y la SLC (del inglés: solute carrier). La mayor parte de las proteínas ABC corresponden a transportadores activos primarios.^{5,6}

Los transportadores ABC se subdividen a su vez en siete clases o subfamilias (A-G) según la homología de su secuencia:

- ABCA: tiene 12 miembros;
- ABCB: tiene 11 miembros;
- ABCC: tiene 13 miembros;
- ABCD: tiene cuatro miembros;
- ABCE: tiene un miembro ;
- ABCF: tiene tres miembros y
- ABCG: tiene cinco miembros^{5,6,17}.

La resistencia a antitumorales, antibióticos, antivirales y otros medicamentos puede ser consecuencia de diversos mecanismos que incluye mutaciones del receptor, incremento en la expresión de las enzimas que degradan o aumentan la eliminación del fármaco de la célula y el desarrollo de una vía bioquímica alternativa.

Hasta la fecha se han identificado principalmente tres de las proteínas transportadoras de la superfamilia ABC de las bombas ATPasas que se encuentran implicadas en la resistencia farmacológica:

- Glicoproteína P (gpP), relacionada con subfamilia ABCB1;
- Proteína asociada a resistencia a múltiples fármacos (Mrp), relacionada con la ABCC2 y
- Proteína asociada a resistencia en cáncer de mama (Bcrp) relacionada con ABCG2^{5,18}.

Discusión

Resistencia a los agentes antitumorales

La mayoría de los tumores terminan siendo resistentes a múltiples agentes quimioterapéuticos, por un fenómeno de multirresistencia. Los mecanismos de esta pueden ser clasificados en dos grandes grupos:

a) Aquellos mediados por factores intracelulares: se pueden agrupar en:

- Naturaleza tumoral;
- Disminución de la concentración intracelular del fármaco en su forma activa a nivel de su diana molecular;
- Alteraciones cualitativas o cuantitativas de la diana molecular y
- Bloqueo de la apoptosis.

b) Aquellos mediados por fenómenos extracelulares:

- Relacionado con el aclaramiento plasmático y
- Derivados de la existencia de barreras fisiológicas¹⁸.

La falta de sensibilidad de las células tumorales a determinados fármacos por su expulsión hacia la matriz extracelular es uno de los mecanismos más estudiados y está relacionado con las siguientes proteínas:

La gpP es una glicoproteína de membrana codificada por el gen ABCB1 (antiguamente MDR 1) localizado en el cromosoma 7, cuya expresión determina un fenotipo tumoral resistente a varios fármacos, dentro de los que se encuentran: alcaloides de la vinca, epipodofilotoxinas, taxanos y antraciclina. Puede expresarse tanto de forma innata como en determinados procesos neoplásicos donde su expresión puede inducirse por el tratamiento con quimioterapia, hormonoterapia o radioterapia. Se describe que pueden relacionarse con una mala respuesta al tratamiento y un peor pronóstico en gran variedad de tumores, como: sarcomas, cáncer de colon, de mama, de ovarios, mesoteliomas y osteosarcomas, entre otros.^{18,19}

En el caso particular del cáncer de mama la sobreexpresión del gen ABCB1/gpP está asociada con una pobre respuesta a los fármacos antitumorales, sin embargo hay autores que no encuentran una asociación entre la expresión de este gen y el pronóstico en pacientes con este tipo de cáncer.²⁰⁻²³

Por su parte, las proteínas Mrp, codificadas por el gen ABCC2 se pueden localizar tanto en la membrana citoplasmática como en la del retículo endoplasmático; estas transportan aniones orgánicos y moléculas neutras, conjugadas o no, con glutatión, glucuronatos y sulfatos, hacia el exterior de la célula. Se han descrito varias proteínas de esta familia, cada una de la cuales tienen afinidad específica por sus sustratos:

- Mrp1 y Mrp 2 son similares en cuanto a sustrato. Mrp 1 tiene mayor afinidad para aniones orgánicos y algunos autores la relacionan con la resistencia a cisplatino y la Mrp2 se relaciona con la resistencia a irinotecán y mitoxantrona
- Mrp3: asociada a la resistencia a doxorubicina, vincristina, etopósido, cisplatino y metotrexato
- Mrp4: su aumento se asocia a resistencia a antiviricos contra el VIH y se piensa que puede estar relacionada con la resistencia a análogos de nucleótidos como la 6-mercaptopurina o la tioguanina.
- Mrp5: transportador de moléculas conjugadas con glutatión y de antirretrovirales
- Mrp6: asociada a la resistencia de etopósido
- Mrp8: asociada a la resistencia de fluorouracilo^{5,18,24}

El gen ABCG2 codifica para la Bcrp y le confiere elevada resistencia a diferentes familias de fármacos antineoplásicos con estructuras químicas y mecanismos de acción muy diferentes. Los fármacos inhibidores de la actividad tirosquinasa como el imatinib, dasatinib o nilotinib, bloquean de forma competitiva la unión del ATP en el centro catalítico de diferentes proteínas, quedando así inhibida la expansión clonal de las células malignas.

Cuando ocurren modificaciones en la secuencia de aminoácidos que codifican para la Bcrp- abl, se producen alteraciones en la estructura tridimensional de esta proteína, lo cual dificulta o impide su unión con esos medicamentos; situación que hace que al paciente resistente. De igual forma se comportan estas alteraciones a nivel de otro grupo de enzimas: las topoisomerasas II, las cuales son muy importantes en el metabolismo del ADN ya que son las responsables de romper y después unir nuevamente las cadenas de nucleótidos, formadas durante la replicación celular. La aparición de polimorfismo genético en la Bcrp se relaciona con la aparición de resistencia frente a fármacos antineoplásicos que actúan inhibiendo a la topoisomerasa II como el irinotecán, topotecán y antraciclinas, entre otros.^{18, 25, 26}

Uno de los mayores impedimentos y desventajas que muestran las células afectadas por el cáncer durante el uso de la quimioterapia es precisamente la resistencia multidrogas. Una vez que aparece el tratamiento se vuelve inefectivo. Debido al incremento de esta resistencia a las drogas antitumorales se ha necesitado desarrollar nuevos mecanismos para aumentar la disponibilidad del fármaco en las células afectadas. Los transportadores ABC (sobre todo la gpP) se han convertido en blanco de los más recientes avances en este sentido.

Los adelantos en la ciencia, perfilan las investigaciones en el empleo de las nanopartículas, pues estas no requieren de transportadores debido a que penetran en la célula por endocitosis. Se ha visto que pueden inhibir la actividad de la gpP como bomba de expulsión por lo que se han vinculado, sobre todo, a la terapia anticáncer. Los experimentos realizados indican que la administración de una combinación de nanopartículas con doxorubicina, uno de los fármacos anticancerígenos más usados, asegura la retención de esta última en las células. De esta forma células con melanoma resistentes a este fármaco, se han convertido en susceptibles a él y han provocado una reducción significativa del tumor.^{27, 28}

Resistencia antimicrobiana:

Las bombas de expulsión constituyen un mecanismo notable de resistencia antimicrobiana de parásitos, bacterias y hongos. La resistencia del *Plasmodium falciparum* a casi

todo los antipalúdicos, y en particular a la cloroquina, quinina, mefloquina, halofantrina y la combinación artemeter- lumefantrina es mediada por un transportador ABC que codifica el gen 1 de resistencia a múltiples fármacos, propio del *Plasmodium falciparum*. Mutaciones puntuales en dicho gen son las que originan la resistencia farmacológica y la ineficacia de la quimioterapia. La expulsión del medicamento actúa en tándem con la resistencia cromosómica, por lo que se inducen las bombas de expulsión. A pesar de que hay muy poco aumento de las concentraciones inhibitorias mínimas éste, es suficiente para que se produzca más replicación microbiana y aumente la frecuencia de las mutaciones, apareciendo la resistencia por medio de mutaciones cromosómicas más sólidas.²⁹

Las mutaciones no son causadas por la exposición al fármaco, son fenómenos aleatorios que le confieren al microorganismo una ventaja en la supervivencia cuando está presente un fármaco. Las estrategias terapéuticas subóptimas a veces culminan con la destrucción selectiva de la población más susceptible, lo que permite que los microorganismos resistentes proliferen.²⁹

El género *Mycobacterium* presenta una abundancia de bombas de salida en la membrana bacteriana. Dichas proteínas de transporte expulsan por bombeo sustancias químicas con potencial dañino, del citoplasma al espacio extracelular, y de ellas depende la resistencia intrínseca de las micobacterias a muchos antibióticos habituales. En el *Mycobacterium tuberculosis* comprenden el 2.5% total del genoma. En fecha reciente se demostró que mutaciones cromosómicas en gidB (una metiltransferasa de ARNr para ARNr 16S) se vinculaban en un grado elevado con este tipo de resistencia en fármacos como la estreptomina.³⁰

En el caso de la *Cándida albicans* el mecanismo principal de la resistencia se relaciona con el aumento de la salida de antimicóticos azólicos mediante la bomba de unión ATP (ATPasa del tipo ABC) debido a acumulación de mutaciones en ERG 11, gen que codifica la 14- α -esterol desmetilasa y que confiere además resistencia cruzada para todos los azoles.³⁰

Resistencia a los fármacos antirretrovirales:

A pesar de los enormes logros en la reducción de la transmisión del VIH, así como de las enfermedades y las muertes asociadas a este durante la última década; la respuesta global a la epidemia enfrenta múltiples desafíos, dentro de los cuales se encuentra la aparición de farmacoresistencia por el uso prolongado de los antirretrovirales.

Un virus salvaje es aquel cuya constitución genética no ha sufrido cambios en su genoma. Cualquier alteración en

la secuencia de un gen, sea por inserción, translocación o delección de uno o varios aminoácidos, se conoce como mutación. Aparece resistencia cuando alguno de estos cambios en el genoma viral se traduce en una reducción de la sensibilidad a uno o más fármacos.³¹

El virus del VIH, *per se*, tiene una alta variabilidad genética ya que entre otros factores la transcriptasa inversa carece de capacidad correctora de errores. Esta elevada tasa de mutaciones, característica de este virus, genera variantes virales con resistencia a diferentes medicamentos antirretrovirales, sobre todo cuando son empleados a concentraciones subóptimas. Se ha observado que estas mutaciones asociadas a resistencia, pueden ser fijadas en el genoma viral y ser transmitidas a nuevos hospederos, lo cual generará una población viral intrínsecamente resistente a uno o varios medicamentos antirretrovirales, que posteriormente se traducirá en falla virológica en este individuo y por consiguiente en fracaso del tratamiento.^{32,33}

Los medicamentos antirretrovirales se dividen en seis clases:

- inhibidores nucleótidos de transcriptasa reversa (INTR)
- inhibidores no nucleótidos de transcriptasa reversa (INNTR)
- inhibidores de proteasa (IP)
- inhibidores de fusión
- bloqueadores del correceptor CCR5
- inhibidores de integrada (INI)³¹

Los antirretrovirales pueden clasificarse en fármacos de barrera genética baja, si una sola mutación es suficiente para inducir resistencia, o de barrera genética alta, si por el contrario se precisa la acumulación de varias mutaciones para reducir la sensibilidad al fármaco. En general, el tiempo que tarda en producirse la resistencia es proporcional al número de mutaciones requeridas para ello y, en cualquier caso, las resistencias genotípicas siempre preceden a las fenotípicas. Estas últimas se manifiestan como la necesidad de una mayor concentración de fármaco *in vitro* (respecto a la cepa salvaje) para inhibir el crecimiento del VIH en un cultivo celular y aparecen como consecuencia tanto de resistencias genotípicas en la población viral predominante, como de la presencia de resistencias celulares en el paciente.^{31,34}

Los transportadores de la superfamilia ABC participan habitualmente en la absorción, distribución y eliminación de fármacos antivirales, como se ha visto con inhibidores de proteasa (IP) (indinavir, ritonavir, adefovir). Los polimorfismos genéticos a nivel de la subfamilia ABCB1, están implicados en la resistencia celular a este grupo de fármacos (IP) ya que inducen la síntesis de gpP encargada de extraerlos de la célula, disminuyendo así la efectividad

del tratamiento. También se ha determinado que la sobreexpresión de la proteína 4 de resistencia a múltiples fármacos (Mrp 4), acompaña a la resistencia farmacológica de los análogos de los nucleósidos antivirales. Estudios recientes hacen sospechar la posible relación entre el aumento de Mrp a nivel linfocitario y la infección por el VIH.^{5,31,35}

Por último, cuando las mutaciones que confieren resistencia a un determinado fármaco también son responsables de la pérdida de sensibilidad a otros fármacos de la misma familia se habla de resistencia cruzada. Esto es muy importante ya que indica que si el tratamiento no se realiza bien desde un principio, el fracaso terapéutico, debido a la aparición de resistencias, no sólo invalida el tratamiento actual, sino que compromete la eficacia de tratamientos futuros.^{31,36}

La aparición de resistencias es un hecho y como las resistencias cruzadas pueden limitar las nuevas opciones de tratamiento, es muy importante identificarlas para optimizar el tratamiento antirretroviral y así obtener el máximo beneficio terapéutico. Entre las pruebas de detección de resistencias se encuentran:

- Genotipado: análisis de la secuencia del genoma viral, lo cual permite la identificación de mutaciones que han sido relacionadas con resistencia y/o resistencia cruzada en estudios previos, identificando las mutaciones que se han asociado a los cambios de susceptibilidad del virus a los fármacos sin dar idea cuantitativa del nivel de resistencia
- Fenotipado: realiza una valoración cuantitativa directa del nivel de susceptibilidad de una muestra viral a determinados fármacos *in vitro*. Los valores obtenidos de la muestra del paciente se comparan con los de una cepa salvaje de referencia y el grado de resistencia está dado por la diferencia de susceptibilidad encontrada entre ambas muestras para un determinado fármaco. Este procedimiento tiene la desventaja de ser más costoso que el anterior.³¹

Resistencia a los fármacos anticonvulsivantes

La epilepsia es uno de los desórdenes neurológicos crónicos más frecuentes que afectan a personas de cualquier edad. El pronóstico para la mayoría de los pacientes es bueno, aunque se plantea que en más del 30% las convulsiones pueden continuar a pesar de llevar un tratamiento adecuado. La resistencia medicamentosa a fármacos anticonvulsivantes está presente en alrededor de la tercera parte de los pacientes epilépticos, los cuales no responden a la terapia simple o combinada con este tipo de medicamentos. Esta situación se asocia con aumento de la morbilidad y la mortalidad.⁽³⁷⁾

Se han comprobado diferentes vías que participan en la activación de los mecanismos de resistencia relacionados,

fundamentalmente con alteraciones en los transportadores de membrana. La gpP, producto de ABCB1 de la superfamilia ABC de la ATPasa, es uno de ellos; su expresión a nivel de la cara apical de las células epiteliales del intestino y en las células endoteliales de los capilares cerebrales regula la biodisponibilidad oral y el acceso cerebral de los fármacos anticonvulsivantes respectivamente. En pacientes con epilepsia intratable, la reducción de la concentración del medicamento dentro de los tejidos afectados se relaciona con sobre-expresión de estos transportadores a nivel de la barrera hematoencefálica. Existen estudios de que en una proporción estadísticamente significativa de barreras hematoencefálicas resistentes a fármacos, se ha observado un polimorfismo genético en la posición C3435T de ABCB1 que se relaciona a su vez con una reducción de la sensibilidad a estos medicamentos. Aún no está claro todavía si esta sobreexpresión es consecuencia de las propias convulsiones, del tratamiento antiepiléptico o si está implicada la genética en el aumento de la expresión de las proteínas transportadoras.^{38,39}

En los últimos años la Mrp 2, miembro también de la superfamilia ABC (ABCC2), se ha visto implicada en este tipo de resistencia mediante la aparición de una variación en el extremo 5'UTR de este gen (-24 C>T). La sobreexpresión de los transportadores ABCC2 en las células de la barrera hematoencefálica puede incrementar el eflujo de fármacos anticonvulsivantes a través de los capilares del lumen, lo que provoca una reducción en la concentración de estos en el cerebro hasta niveles que pueden ser inadecuados para el control de las convulsiones.^{40,41}

De manera general, todos estos polimorfismos dependen del genotipo individual, aunque no es menos cierto que se han encontrado diferencias farmacogenéticas entre asiáticos y caucásicos, la presencia de estas alteraciones provocan un desequilibrio significativamente asociado a la fármaco-resistencia, sobre todo en medicamentos como carbamazepina, fenobarbital, lamotrigina, entre otros.^{37,41}

Conclusiones

Los transportadores ABC participan en la expulsión de productos xenobioticos de los tejidos sanos, por ello regulan el contacto de las células con los carcinógenos químicos, las toxinas ambientales y los fármacos; tienen una función central en los efectos adversos de estas sustancias sobre la célula.

La presencia de polimorfismo genético en la superfamilia ABC, además de relacionarse con la aparición de múltiples enfermedades, se vincula con alteraciones farmacocinéticas en un amplio grupo de fármacos las cuales pueden llevar a la resistencia farmacológica de estos.

Existen grandes avances en cuanto a la caracterización funcional del impacto de las modificaciones en los transportadores ABC y el mecanismo de susceptibilidad a los medicamentos. En esta dirección se centran las más recientes investigaciones a nivel molecular que exploran estos sitios como blanco terapéutico.

Referencias

1. Cardellá L, Hernández R. Bioquímica médica. 2 ed, T 2. La Habana: Ecimed; 2014:377- 400
2. Becker W, Kleinsmith L, Hardin J. El mundo de la célula. 6 ed. Madrid: Pearson Educación, S.A; 2007: 211- 242
3. Cooper G, Hausman R. La célula. 5 ed. Madrid: Marbán; 2011: 529- 551
4. Lehninger. Principios de Bioquímica. 6 ed. Omega: Barcelona; 2014: 390- 402
5. Giacomini K, Sugiyama Y. Transportadores de membrana y respuesta a los fármacos. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12 ed. McGraw Hill: México D.F; 2011: 89- 120
6. Villar A, del Arco C, Flórez J. Metabolismo de los fármacos. En: Flórez J. farmacología humana. 6 ed. Elsevier: Barcelona, 2014: 72- 82
7. Cusatis G, Sparreboom A. Pharmacogenomic importance of ABCG2. Pharmacogenomics. [revista en Internet]. 2008 Aug [citado 2 Jun 2016]; 9(8): 1005- 9. Disponible en: <http://futuremedicine/full/10.2217/14622416.9.8.1005> DOI:10.2217/14622416.9.8.1005
8. Sharon FJ. ABC multidrug transporters: structure, function and role in chemoresistance. Pharmacogenomics [revista en Internet]. 2008 Jan [citado 2 Jun 2016]; 9(1): 105-127. Disponible en: <http://futuremedicine/full/10.2217/14622416.9.1.105> DOI:10.2217/14622416.9.1.105
9. Hoos A. Development of inmuno-oncology drugs. [monografía en Internet]. Macmillan Publisher; 2016 Mar 11 [citado 12 Jun 2016]. Disponible en: <http://www.nature.com/10.1038/nrd.2015.35>
10. Herrera R. Farmacovigilancia, hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos. 1 ed. Córdoba: Raquel Herrera Comoglio ediciones; 2012: 143- 80
11. Lackner MR, Wilson TR, Settleman J. Mechanisms to target cancer therapies. Future Oncol [revista en Internet].

- 2012 Jan [citado 2 Jun 2016]; 8(8): 999-1014. Disponible en: <http://futuremedicine/full/10.2217/fon.12.86> (DOI:10.2217/fon.12.86)
12. The international transporter consortium. Membrane transporters in drugs development [monografía en Internet]. Macmillan Publisher Reviews; 2010 Mar, vol 9 [citado 11 Jun 2016]. Disponible en: <http://www.nature.com/10.1038/nrd3028>
13. Cascorbi I, Fluh Ch, Remmler C, Haenish S, Faltraco F, Grumbt M et al. Association of ATP- binding cassette transporter variants with the risk of Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics* [revista en Internet]. 2013 Apr [citado 8 Jun 2016]; 14(5): 485- 94. Disponible en: <http://futuremedicine/full/10.2217/pgs.13.18> DOI:10.2217/pgs.13.18
14. Namjoshi D, Stukas S, Wellington ChL. ABCA1, apoE and apoA-I as potential therapeutic targets for treating Alzheimer's disease. *Neurodegen Diseases Managmt* [revista en Internet]. 2011 Jun [citado 8 Jun 2016]; 1(3): 245- 59. Disponible en: <http://futuremedicine/full/10.2217/nmt.11.23> DOI:10.2217/nmt.11.23
15. Chan J, Vandeberg J. Hepatobiliary transport in health and disease. *Clin Lipid* [revista en Internet]. 2012 Apr [citado 8 Jun 2016]; 7(2): 189- 202. Disponible en: <http://futuremedicine/full/10.2217/clp.12.12> DOI:10.2217/clp.12.12
16. Meurs I, Out R, Van Berkel TJC, van Eck M. Role of the ABC transporters ABCA1 and ABCG1 in foam cell formation and atherosclerosis. *Future Lipid* [revista en Internet]. 2008 Dec [citado 8 Jun 2016]; 3(6): 675- 87. Disponible en: <http://futuremedicine/full/10.2217/17460875.3.6.675> DOI:10.2217/17460875.3.6.675
17. Lin L, Wah S, Kim RB, Giacomini M. SLC transporters as therapeutic targets: emerging opportunities [monografía en Internet]. Macmillan Publisher Reviews; 2015 Aug, vol 14 [citado 11 Jun 2016]. Disponible en: <http://www.nature.com/10.1038/nrd4626>
18. Fort E. Principio básicos de la farmacología oncológica. Resistencia a la quimioterapia [monografía en Internet]. Institute Catalá d'Oncologia, departament de salut 2010 [citado 11 Jun 2016]. Disponible en: <http://www.pubmed.com/>
19. Nigam SK. What do drug transporters really do? [monografía en Internet]. Macmillan Publisher Reviews; 2015 Jan, vol 14 [citado 11 Jun 2016]. Disponible en: <http://www.nature.com/10.1038/nrd4461>
20. Hlavac V, Brynychova V, Vaclavikova R, Ehrlichova M, Vrana D, Pecha V et al. The expression profile of ATP-binding cassette transporter genes in breast carcinoma. *Pharmacogenomics* [revista en Internet]. 2013 Apr [citado 8 Jun 2016]; 14(5): 515- 29. Disponible en: <http://futuremedicine/full/10.2217/pgs.13.26> DOI:10.2217/pgs.13.26
21. Baguley BC. Multiple drug resistance mechanisms in cancer. *Mol. Biotechnol.* 2010; 46: 308– 16
22. Robins T, Foul J. The expression profile of ABC transporter genes in post- treatment breast carcinomas [monografía en Internet] 2011. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE43807>
23. Cronin- Fenton DP, Damkier P, Lash T. Metabolism and transport of tamoxifen relation to its effectiveness: new perspectives on an ongoing controversial. *Future Oncol* [revista en Internet]. 2014 Jan [citado 9 Jun 2016]; 10(1): 107- 22. Disponible en: <http://futuremedicine/full/12.2217/fon.13.168> DOI:10.2217/fon.13.168
24. Gonzalez-Haba E, García MI, Cortejoso L, Loez-Lillo C, Barrueco N, García-Alfonso P et al. ABCB1 gene polymorphisms are associated with adverse reactions in fluoropyrimide treatment colorectal cancer patients. *Pharmacogenomics* [revista en Internet]. 2010 Dec [citado 10 Jun 2016]; 11(12): 11715- 23. Disponible en: <http://futuremedicine/full/10.2217/pgs.10.159> DOI:10.2217/pgs.10.159
25. Bruhn O, Drerup K, Kaehler M, Haenish S, Rhoder CH, Cascorbi I. Length variants of the ABCB1 3'-UTR and loss of miRNA binding site possible nonsequences in regulation and pharmacotherapy instance. *Pharmacogenomics* [revista en Internet]. 2016 Mar [citado 10 Jun 2016]; 17(4): 327-40. Disponible en: <http://futuremedicine/full/10.2217/pgs15.175> DOI:10.2217/pgs.15.175
26. Shigeta J, Katayama K, Mitsuhashi J et al. BCRP/ ABCG2 confers anticancer drug resistance without covalent dimerization. *Cancer Sci* 2010; 101(8),1813– 21
27. Vinogradov S, Wei X. Cancer stem cells and drug resistance: the potencial of nanomedicine. *Nanomedicine* [revista en Internet]. 2012 Apr [citado 10 Jun 2016]; 7(4): 597- 615. Disponible en: <http://futuremedicine/full/10.2217/nnm.12.22> DOI:10.2217/nnm.12.22

28. Kanwar JR, Singh N, Kanwar RK. Role of nanomedicine in reversing drug resistance mediated by ATP binding cassette transporters and P- glycoprotein in melanoma. *Nanomedicine* [revista en Internet]. 2011 Jun [citado 10 Jun 2016]; 6(4): 701- 714. Disponible en: <http://futuremedicine/full/10.2217/nmm.11.48>
DOI:10.2217/nmm.11.48
29. R. Principios generales del tratamiento antimicrobiano. En: Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 12 ed. McGraw Hill: México D.F; 2011. p 1365- 82
30. Gumbo T. Quimioterapia de la tuberculosis, la enfermedad causada por *mycobacterium avium* y la lepra. En: Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 12 ed. McGraw Hill: México D.F; 2011. p 1549-1571
31. Carmona A. Resistencia a los fármacos antirretrovirales. *Actas de 2º Seminario de atención farmacéutica*. Grupo de trabajo de la SEFH, [citado 10 Jun 2016]. Disponible en: <http://www.sld.cu>
32. Flexner Ch. Antirretrovirales y tratamiento de la infección por VIH. En: Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 12 ed. McGraw Hill: México D.F; 2011. p 1623- 65
33. Johnson VA, Calvez V, Gunthard HF, Paredes R, Pillay D, Shafer R et al. 2011 update of drug resistance mutations in HIV- . *Top Antivir Med*, 2011; 19(4): 156- 64
34. Programa VIH/ SIDA. Actualización pragmática: Uso de antirretrovirales para tratar las embarazadas y prevenir la infección por el VIH en los lactantes. [monografía en Internet]. OMS: ONU/ SIDA; Abril 2012 [citado 10 Jun 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/WHO/HIV/2012.9>
35. Programa VIH/ SIDA. Marco de acción del tratamiento 2.0: impulsando la próxima generación del tratamiento, la atención y el apoyo. [monografía en Internet]. OMS: ONU/ SIDA; 2011 [citado 10 Jun 2016]. Disponible en: <http://www.who.int>
36. Vanegas D, Acevedo L, Díaz FJ, Velilla P. Resistencia a antirretrovirales: bases moleculares e implicaciones farmacológicas. *Rev CES Med* 2014; 28(1): 91- 106
37. Andrade D, Carlen PL. Novel antiseizure drug mechanisms. *Future neurology* [revista en Internet]. 2007 Ene [citado 10 Ene 2017]; 2(1): 273- 86 Disponible en: www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/14796708.2.1.73
DOI:10.2217/14796708.2.1.73
38. Hung Ch, Tai JJ, Lin Ch, Lin MJ, Liou HH. Complex haplotypic effects of the ABCB1 gene on the epilepsy response. *Pharmacogenomics* [revista en Internet]. 2005 Jun [citado 10 Ene 2017]; 6(4): 411- 17. Disponible en: www.futuremedicine.com/doi/full/10.1517/14622416.6.4.411
DOI:10.1517/14622416.6.4.411
39. Seo T, Ishitsu T, Ueda N, Nakada N, Yurube K et al. ABCB1 polymorphisms influence response to antiepileptic drugs in Japanese epilepsy patients. *Pharmacogenomics* [revista en Internet]. 2006 Jun [citado 10 Ene 2017]; 7(4): 551- 61. Disponible en: www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/14622416.7.4.551
DOI:10.2217/14622416.7.4.551
40. Ma Ch-L, Wu X-Y, Zheng J, Wu Z-Y, Hong Z et al. Association of SNC1A, SNC 2 A and ABCB2 gene polymorphisms with the response to antiepileptic drugs in Chinese Hun patients with epilepsy. *Pharmacogenomics* [revista en Internet]. 2014 Jul [citado 11 Ene 2017]; 15(10): 1323- 36. Disponible en: www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/pgs.14.89
DOI:10.2217/pgs.14.89
41. Hilger E, Reintaler EM, Estogmann E, Hotzy Ch, Pataria E et al. Lack of association between ABCC2 gene variants and treatment response in epilepsy. *Pharmacogenomics* [revista en Internet]. 2012 Ene [citado 15 Ene 2017]; 13(2): 185- 90. Disponible en: www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/pgs.11.143
DOI:10.2217/pgs.11.143