

Resumen de Paper

“Farmacogenética de la osteoporosis: un análisis de la ruta de la Influencia genética en los efectos de los fármacos antirresortivos”.

“Pharmacogenetics of Osteoporosis: A Pathway Analysis of the Genetic Influence on the Effects of Antiresorptive Drugs”

Del Real, Valero, Olmos, Hernández and Riancho. “Pharmacogenetics of Osteoporosis: A Pathway Analysis of the Genetic Influence on the Effects of Antiresorptive Drugs”. *Pharmaceutics*, 2022 Apr 2;14(4):776.

Alumno IAR: Luciano Salinas

Resumen:

La osteoporosis es un trastorno esquelético definido por una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y una mayor susceptibilidad a las fracturas. Los bisfosfonatos y los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM) se encuentran entre los fármacos más utilizados para el tratamiento de la osteoporosis. Estos fármacos inhiben la resorción ósea dirigiéndose a la vías del mevalonato y del estrógeno, respectivamente.

El objetivo de este estudio fue determinar si es común que las variantes de diferentes genes, en esas vías, influyen en las respuestas a los fármacos mencionados.

Los fármacos antirresortivos actúan sobre los osteoclastos inhibiendo o retrasando el proceso de resorción ósea por lo que estabilizan o incluso aumentan discretamente la masa ósea. Los principales son los estrógenos, bisfosfonatos, calcio y calcitonina. La resorción ósea es la degradación del tejido óseo realizada por los osteoclastos; estos eliminan tejido óseo liberando minerales, resultando en una transferencia de ion calcio desde la matriz ósea a la sangre. Los osteoclastos son células multinucleadas que contienen numerosas mitocondrias y lisosomas.

El recambio óseo es un determinante importante de la DMO: es la consecuencia del equilibrio entre la formación y la reabsorción ósea. Estos procesos tardan varios meses en cada sitio de remodelación. Y evaluar la eficacia de los medicamentos toma al menos 2 años. Por lo tanto, para los médicos y pacientes que toman decisiones terapéuticas, podría ser muy

interesante tener herramientas que ayuden a predecir la probabilidad de respuestas a un determinado fármaco.

En este estudio se siguió y controló a 192 mujeres tratadas con aminobifosfonatos orales y 51 con SERM, siendo el Número total de casos estudiados en la investigación 243.

Relación de las variantes génicas con el efecto de los bisfosfonatos:

- Se encontró una asociación entre los cambios en la DMO de cadera inducidos por BP y variantes alélicas de los genes FDPS y FNTA, que codifican FDPS y en la cadena alfa de farnesil transferasa, respectivamente.
- Es probable que las variantes alélicas que influyen en la expresión de FNTA incidan en la actividad de los osteoclastos y su respuesta a los BP.

Relación de las variantes genéticas con el efecto de los SERM:

- Se determinó que algunas variantes comunes en el **gen CYP19A1** están asociadas con la respuesta a la terapia SERM. Sin embargo, la asociación con la respuesta al fármaco aún no está clara.

Limitaciones del Estudio:

- Grupo homogéneo de mujeres posmenopáusicas todas de ascendencia española y con osteoporosis primaria: esto reduce el sesgo introducido por las diferencias en los antecedentes genéticos o ambientales.
- Tamaño de la muestra pequeño: el estudio debe considerarse exploratorio y los resultados deberían confirmarse en cohortes más grandes de pacientes.
- Otros genes pueden influir en la respuesta a los fármacos antirresortivos estudiados.
- Las variantes alélicas están asociadas con la respuesta a otros agentes antirresortivos: como denosumab o fármacos anabólicos que no han sido estudiados en esta investigación.
- Se utilizaron los cambios en la DMO como medida del efecto del fármaco pero las fracturas son la consecuencia clínicamente

relevante de la osteoporosis. Aunque la DMO aumentó después de la terapia con medicamentos está claramente asociado con la reducción del riesgo de fracturas.

Conclusiones y discusión:

- Los resultados sugieren que las variantes alélicas comunes en los genes implicados en la vía del mevalonato, como FDPS y FNTA, está asociada con la respuesta de la DMO a los BF.
- Variantes en el gen CYP19A1 (aromatasa), requerido para la síntesis de estrógenos, particularmente después de la menopausia, y en el gen PDSS1, que forma parte del sistema respiratorio mitocondrial están asociados con la respuesta a SERMs.
- Estos resultados pueden ayudar a construir puntajes poligénicos que permitan predecir la respuesta a la terapia con medicamentos y, por lo tanto, a personalizar la terapia de osteoporosis y otras condiciones de fragilidad ósea.
- Ante estos resultados, puede valer la pena explorar el efecto de los fármacos dirigidos a enzimas relacionadas con el mevalonato distintas de los bisfosfonatos.