

RESULTADOS PREVIOS DEL ANÁLISIS DE FRECUENCIAS EN POLIMORFISMOS GENÉTICOS DE LOS GENES: GSTM1, GSTT1, COMT Y 5HTT EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE FIBROMIALGIA Y SU COMPARACIÓN CON UNA POBLACIÓN SANA CONTROL.

DRA. ALBESA CARO NELLY (Coordinadora de la Unidad de Tratamiento del Dolor).

DR. CORNO ANDRES (Dr. En Farmacia y Genetista Médico).

DR REVUELTA JUAN (Médico adjunto de la Unidad del Dolor).

CONCEPCIÓN AUTES (Auxiliar Clínica Unidad del Dolor).

TERESA GONZÁLEZ (Enfermera Clínica Unidad del Dolor).

CAROLINA MENDAÑA(Auxiliar Clínica Unidad del Dolor).

AINHOA BECERRIL (Secretaria Unidad Dolor).

En nuestra unidad tratamos una gran variedad de patologías que tienen en común su sintomatología dolorosa.

En los últimos años, con la progresiva difusión de los criterios clínicos, entre los médicos y la información en los pacientes, ha habido un incremento del número de éstos que acuden para tratarse su dolor por padecer fibromialgia.

La fibromialgia es un proceso crónico de etiología desconocida, que afecta principalmente a mujeres y que comporta su dolor musculotendinoso generalizado como síntoma más prevalente. La ausencia de alteraciones analíticas o de hallazgos relacionados en pruebas complementarias ocasiona que el diagnóstico sea clínico.

Su tratamiento es sintomático y se dirige, sobre todo, a eliminar y prevenir el dolor de los frecuentes periodos críticos que atraviesan este tipo de pacientes.

Desde hace unos años y con el fin de ampliar el conocimiento de esta enfermedad, trabajamos en colaboración con el servicio de Genética médica para tratar de establecer la existencia de alteraciones genéticas que condicionen la aparición o predisposición a padecer esta patología.

Se han analizado en el periodo 2004-2008 , mediante técnicas de biología molecular, (PCR, PCR en tiempo real y RFLP) a partir de frotis de mucosa yugal de pacientes diagnosticados de Fibromialgia (117) y una población control de sujetos sanos caucásicos (110), polimorfismos genéticos en los siguientes genes:

GSTM1 y GSTT1 que pertenecen a la familia de las Glutation transferasas que catalizan la unión a glutation mediante reacciones de conjugación de diversas sustancias químicas tóxicas, radicales libres , peróxidos, etc. promoviendo su eliminación. Juegan un papel importante en la protección celular. Se han descrito polimorfismos asociados significativa y consistentemente a riesgo en diversas patologías (oncológicas, neurodegenerativas, etc). Se han estudiado los polimorfismos nulos en ambos genes en los que la ausencia del gen compromete la actividad detoxificadora.

COMT gen que codifica a la enzima catecol-0-metiltransferasa que cataliza la transferencia de un grupo metilo desde la S-adenosilmetionina SAM a catecolaminas (dopamina, epinefrina y norepinefrina). Esta reacción de metilación constituye una de las principales rutas de degradación de las catecolaminas. Interviene también en el metabolismo de aquellos fármacos que contienen catecol como principios activos (tratamiento de la hipertensión, asma y parkinson). Spielman, Weinshilboum y Raymond describieron 1977-1981 que la actividad enzimática es polimórfica y está determinada genéticamente, siendo la transición G a A en el codon 158 que resulta en la sustitución de valina por metionina, responsable de variaciones de 3-4 veces en la actividad enzimática. Esta variación se ha descrito asociada a los mecanismos de transmisión del dolor.

5HTT (SLC6A4).Tras la liberación de la serotonina, este neurotransmisor es activamente aclarado de la sinapsis por un transportador de elevada afinidad y dependiente de Na⁺ y Cl⁻, localizado en las membranas neuronales presinápticas.

Este transportador es la principal diana farmacológica de antidepresivos tricíclicos y media los efectos tóxicos de la cocaína y anfetaminas. Heils describió en 1995 la existencia de un polimorfismo en la región de regulación transcripcional de este transportador de la serotonina, designados como alelos L-long (sobreexpresión) y S-Short. Este polimorfismo consiste en la inserción o delección de un fragmento de 44 bp y se asocia consistentemente a trastornos neuromusculares.

Resultados: del análisis comparativo de las frecuencias en estos genes entre las poblaciones de afectados y controles, (pendientes de completar el tratamiento estadístico de los mismos) se aprecia : A.-Una frecuencia mayor del polimorfismo nulo (ausencia del gen) en el gen GSTT1 42,05% frente al 20,50% en la población de afectados por la enfermedad frente a la población control. De ser significativa esta diferencia nos hablaría en la población analizada de una menor capacidad de eliminación de sustancias potenciales agentes etiológicos de la enfermedad o modificadores del curso clínico.

B.-Una mayor frecuencia de los heterocigotos Val/Met (COMT) en los afectados del 87,61% frente al 64,36% en los controles. Una presencia del 0.02% en los afectados de los homocigotos Val/Val frente al 21,78 de la población control.

Hablaría de papel de la presencia del alelo Met y ausencia del Val en la enfermedad, confirmando resultados de otras investigaciones clínicas.

C.-Una mayor presencia de homocigotos SS 22,34% frente al 16% y menor de los homocigotos LL 23,40% frente al 34 % en los sanos. Nos hablaría de la participación del alelo S en la enfermedad (mayores niveles de depresión y distres psicológico) Soportarían la hipótesis de la implicación de alteraciones en el metabolismo de la serotonina en la enfermedad (descritos niveles disminuidos de triptófano y serotonina en el suero de pacientes con fibromialgia).

De confirmar que estas diferencias son estadísticamente significativas, reflejarían la implicación de alteraciones en la eficacia de las rutas de detoxificación, catabolismo de las catecolaminas y síntesis de serotonina en la aparición o los síntomas de la enfermedad.

En la actualidad, estudiamos también en la línea de adecuar el tratamiento farmacológico individual para cada paciente consiguiendo a través de su ADN (farmacogenético), tratamientos analgésicos personalizados.