

05 Evaluación de ligamiento de marcadores STR al trastorno afectivo bipolar en las regiones cromosómicas 18p12, 18q22-23, 21q22 y 12q23

Mauricio Cuartas Biol. Ps¹, Jorge Ospina-duque Md¹, Gabriel Bedoya Biol. Msc², Jorge J. Calle Md¹, Ana Lucía Miranda Md¹, Andrés Ruiz-linares Md, Ph.d²

PALABRAS CLAVE

TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR
LIGAMIENTO GENÉTICO

RESUMEN

El Trastorno Afectivo Bipolar (TAB) se caracteriza por episodios fluctuantes y cíclicos de oscilación del estado de ánimo o tono energético vital, de días, semanas o meses de duración, que pueden ir desde el apagamiento vital global o depresión hasta la exaltación vital global o manía.

La prevalencia del TAB en la población general varía del 0.4 al 1.6%. En el Segundo Estudio de Salud Mental realizado en Colombia en el año de 1997 se encontró que la prevalencia en la vida de TAB I es de 1.2%, siendo un poco más alta en hombres (1.3%) que en mujeres (1.1%).

Desde hace varias décadas, numerosos estudios del TAB incluyendo estudios de agregación familiar y de gemelos han indicado la existencia de un componente genético importante en la etiología de esta enfermedad. Hasta el momento se han publicado estudios que reportan ligamiento genético a múltiples regiones del genoma; sin embargo, los resultados no han sido consistentemente replicados. Lo anterior establece la dificultad para definir regiones claramente comprometidas en la etiología del TAB y subraya la necesidad de estudios adicionales que evalúen cada una de las regiones candidatas.

Por esto nos propusimos como objetivo general evaluar la hipótesis de ligamiento del TAB a marcadores candidatos en cuatro regiones del genoma, en familias captadas en el Departamento de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, utilizando métodos paramétricos en familias que cumplieran los siguientes parámetros: 1- Depuración del fenotipo clínico, y 2- reportes positivos por medio de simulaciones ($LS > 3$). De acuerdo con esto se genotipificaron marcadores STR públicos en las regiones 18p12, 18q22-23, 21q22 Y 12q23.

Ciencias Básicas Médicas
Universidad de Antioquia - Facultad de Medicina - Grupo de Genética Molecular.

Soportado por Grant CIM 9845 del Codi-Universidad de Antioquia de Medellín-Colombia y por el Grant de Colciencias 1115-04-414-98 del Ministerio de Educación -Colombia

06 Polimorfismos del receptor adrenérgico beta-1 y sus implicaciones farmacodinámicas

Sergio Parra¹, Gabriel Bedoya², Fanny Cuesta³, Valery Valencia⁴, Jesualdo Fuentes², Ignacio Rodríguez³.

PALABRAS CLAVE

POLIMORFISMO
RECEPTORES
ADRENÉRGICO
BETA 1
ESMOLOL

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Los betabloqueadores son fármacos que han demostrado eficacia clínica al disminuir tanto la morbilidad como la mortalidad de múltiples enfermedades cardiovasculares. Como común denominador todos los bloqueadores beta adrenérgicos antagonizan los receptores β_1 , produciendo en el corazón una respuesta inotrópica y cronotrópica negativas. Hasta la fecha se han reportado siete polimorfismos en este receptor β_1 (1). En uno de ellos, la sustitución en el nucleótido 1165, genera un cambio de Arginina por Glicina en la posición 389 (Arg³⁸⁹Gly) localizado en la cola citoplasmática del receptor que es una de las regiones de interacción con la proteína G. Estudios *in vitro* con las dos variantes polimórficas Arg³⁸⁹Gly del receptor, han demostrado que los receptores con Arg³⁸⁹ tienen una mayor interacción con la proteína G y producen más AMPc luego del estímulo con agonistas β (2). En la actualidad se desconocen tanto las implicaciones farmacoterapéuticas de estos polimorfismos, como sus frecuencias alélicas en poblaciones latinoamericanas. Este estudio pretende evaluar la frecuencia de los polimorfismos en la posición 1165 en individuos colombianos, y determinar si tales cambios desencadenan alguna variación en la respuesta a un medicamento bloqueador de los receptores β_1 adrenérgicos.

MÉTODOS

El DNA genómico fue extraído de células epiteliales de la boca de voluntarios sanos. La región del receptor β_1 adrenérgico correspondiente a los nucleótidos 1063 – 1530 fue amplificada por PCR y luego digerida con la enzima Bcg I para generar los correspondientes RFLP. Se midió la disminución en la frecuencia cardíaca en 28 voluntarios sanos (15 homocigóticos para Arg³⁸⁹ y 13 para Gly³⁸⁹) utilizando dos velocidades de infusión de esmolol.

RESULTADOS

Se genotipificaron 250 individuos, encontrándose frecuencias alélicas de Arg 76% y Gly 24%, similares a las reportadas en otros grupos poblacionales. El cambio en la frecuencia cardíaca en cada velocidad de infusión de esmolol no tiene diferencias significativas entre los dos genotipos.

CONCLUSIONES

El polimorfismo Arg³⁸⁹Gly del receptor β_1 adrenérgico no altera las respuestas mediadas por antagonistas *in vivo*. Aún son necesarios más estudios para afirmar que este polimorfismo no tiene ninguna relevancia desde el punto de vista de la variación interindividual en la respuesta farmacológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. PODLOWSKI S, WENZEL K, LUTHER HP, MULLER J, BRAMLAGE P, BAUMANN G, et al. Beta1-adrenoceptor gene variations: a role in idiopathic dilated cardiomyopathy? *J Mol Med* 2000; 78: 87-93.
2. MASON D, MOORE J, GREEN S, LIGGETT S. A gain-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human β_1 -adrenergic receptor. *J Biol Chem* 1999; 274: 12.670-12.674.

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

¹ Estudiante de Maestría, Posgrado en Ciencias Básicas Biomédicas.

² Profesor, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Antioquia.

³ Profesor, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

⁴ Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

sparra@carios.udea.edu.co