

Estado actual de la Genética de la Fibromialgia

Aplicaciones en el diagnóstico y tratamiento

Dra Nelly Albesa Caro-Clinica Ruber

Madrid Mayo 2012

Dr. Andrés Corno

Farmacéutico-Genetista Clínico

Análisis Genéticos ANCOR

Avda Eusebio Sempere 22 03003-Alicante

966 200 254 aacorno@hotmail.com

¿ Qué aporta la genética en la enfermedad ?

En enfermedades complejas con múltiples síntomas con la Fibromialgia o la Fatiga crónica que se definen principalmente por síntomas subjetivos, la genética médica, los estudios de susceptibilidad y los perfiles de expresión genética puede proporcionar información objetiva de utilidad para el clínico

- Formas Mendelianas de este grupo de Enfermedades
- Fatiga Crónica
- Dolor Crónico
- Hiperalgnesia

- Formas Poligénicas o Multifactoriales de la Fibromialgia
- Farmacogenómica y Fibromialgia

Algunas consideraciones sobre la Fibromialgia y síndromes relacionados



FIGURE 1 | Fibromyalgia domains.

El concepto de que la **Fibromialgia** puede implicar mecanismos de susceptibilidad hereditaria no es nuevo, ni la hipótesis que en su patogénesis se produzca la combinación de susceptibilidad genética con exposiciones ambientales que disparen la expresión de estos mismos genes o de otros con los que interaccionen.

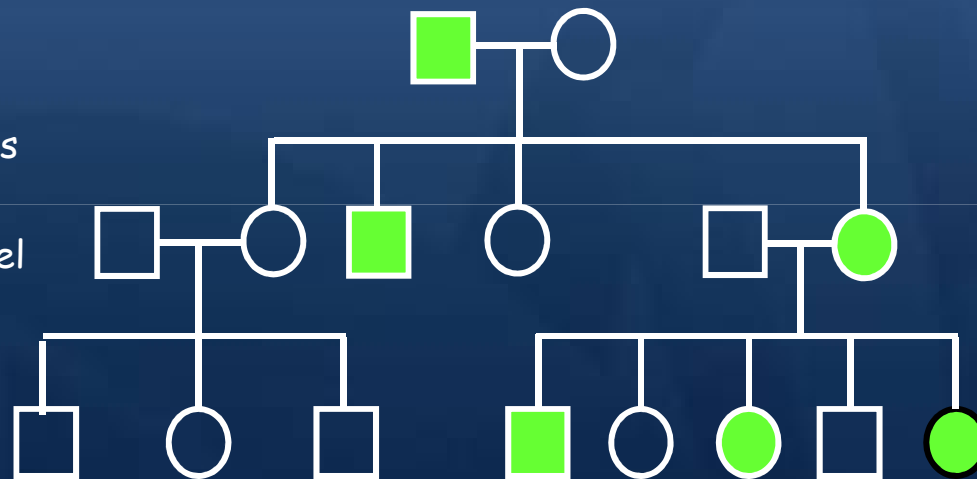
Entre estas exposiciones ambientales se encuentran: Daño traumático, infecciones bacterianas o virásicas, cirugía y estresores vitales crónicos o intermitentes. Todos estos eventos aumentan la exposición al estrés y al distrés definido como la respuesta individual fisiológica y emocional a los estresores externos.

Este distrés puede ser mayor en aquellos individuos con una predisposición biológica que altere el funcionamiento de las dos principales rutas del estrés: La del SN Simpático (Adrenérgica) y la del eje HPA Hipotálamo-Pituitario-Adrenal. El distrés es mayor en aquellos con predisposición psicobiológica tales como los depresivos, ansiosos o con dolor catastrophizing

En Fibromialgia y síndromes relacionados no olvidarse preguntarse ¿estoy ante una enfermedad mendeliana?

Elaborar árboles genealógicos y ver el patrón de herencia dominante, recesiva, mitocondrial

- Herencia Autosómico dominante
- No se produce saltos entre generaciones
- Transmitida igualmente por hombres y mujeres
- Cada chico tiene una probabilidad del 50% de heredar la enfermedad



■ ● Afectado

□ ○ Normal

¿ Se ha descartado patología hereditaria en nuestro paciente ?
 Enfermedades hereditarias con Fatiga Crónica con patrones de herencia
 dominante, recesivo o mitocondrial

OMIN	SINDROMES FATIGA CRONICA	PATRON HERENCIA	GEN MUTADO
191900	Sindrome de Muckle-Wells	AD	
590050	ARN de transferencia mitocondrial Leucina 1	AD	MTTL1
590035	ARN de transferencia mitocondrial de glicocola		MTTG
122500	Globulina de union a corticoesteroides	AD	CBG
212140	Deficiencia carnitina sistematica primaria CDSP	AR	
608836	Deficiencia en carnitina palmitoil transferasa II Letal, neonatal	AR	CPT2
605849	Dimetilglicina deshidrogenasa		DMGDH
232300	Almacenamiento de glucogeno Enf II	AR	
232600	Almacenamiento de glucogeno Enf IV	AR	
232600	Almacenamiento de glucógeno GSVD		PGYM
608455	Glucógeno fosforilasa muscular		PGYM
516001	Subunidad ND2 complejo I MTND2	Mit	
220110	Deficiencia complejo respiratorio Mitocondrial IV	AR-Mit	SURF,COX,MTTS,MTCO
102770	Miopatía deficiencia mioadeniato deaminasa	AD	AMP1
255125	Miopatía deficiencia succinato deshidrogenasa y aconitasa	AR	SDH y ACO
300473	Receptor Nuclear Subfamilia =,Grupo B,Miembro 1		NROB1
604517	Receptor Gamma Peroxisoma Proliferador Activado,coactivador 1		PPARG1A

FIBROMIALGIA PATOLOGIA POLIGENICA O MULTIFACTORIAL

Genes

100 %



0%

Fibrosis quística

Corea Huntington

Hemofilia

Talasemia

Cánceres hereditarios

Cardiomiopatía hipertrófica

Cardiovasculares

Oncológicas

Neurodegenerativas

Autoinmunes

Inflamatorias

Accidentes

Infecciosas

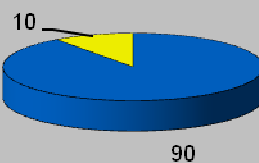
Medio ambiente: Alimentos, aire, agua, exposiciones (físicos, químicos, biológicos)



0 %

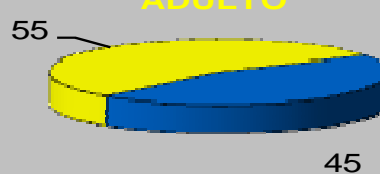
100%

FIBROSIS QUISTICA



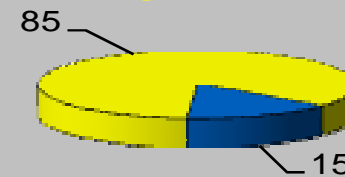
■ Genes ■ Ambiente

DIABETES DEL ADULTO



■ Genes ■ Ambiente

SIDA-HIV



■ Genes ■ Ambiente

RUTAS Y GENES IMPLICADOS EN FIBROMIALGIA

Genes asociados a un incremento en la susceptibilidad en la aparición y mantenimiento de la enfermedad implicados en rutas fisiológicas ligadas al estrés o distres como el sistema nervioso adrenérgico, el eje hipotálamo-pituitario-glándulas adrenales, rutas serotoninérgicas y dopaminérgicas y canales iónicos que detectan cambios metabólicos en el ejercicio

Rutas-Mecanismos afectados	Genes implicados
<u>Neurotransmisor Serotonina</u> Síntesis Transportadores Receptores serotonina	TPH2 SLC6A4 HTR2A,HTR3A,HTR3B
<u>Neurotransmisor Dopamina</u> Enzimas Transportadores Receptores	DBH SLC6A3 DRD1,DRD2,DRD3 y DRD4
Catecol O Metil transferasa	COMT
Receptores Glucocorticoides y Mineralocorticoides	NR3C1 y NR3C2
Receptores Adrenérgicos	α -1, α -2 A, α -2 C, β -1, β -2, β -3
Receptores Opioides Kappa y delta	OPRK1,OPRD1
<u>Canales iónicos</u> Purinérgicos Sensibles acido Receptor vanilloide transient	P2X4,P2X5,P2X7 ASIC1a, ASIC3 TRPV1
Citokinas	IL-6,IL-10,LTA,CD14,TLR4



Farmacogenómica y fibromialgia

Analiza las variaciones en los ácidos nucleicos ADN- Genotipo

ARN-Expresión génica

Que afectan a la respuesta a los fármacos utilizados en el tratamiento de la enfermedad

Farmacogenómica y Fibromialgia

Algunos ejemplos de fármacos utilizados en el tto y biomarcadores de respuesta (efectos aderversos, no respuesta , eficacia)

Farmaco	Biomarcador aprobados FDA*
Oxybato sódico	
Tapentadol	
Tramadol	CYP2D6*
Venlafaxina	CYP2D6*
Pramipexole	
TCAs Amitriptilina	CYP2D6*
Gabapentina	
Tizandina	
Ciclobenzaprina	
Duloxetina	CYP2D6*
Pregabalina	
Milnacipran	HTR1A

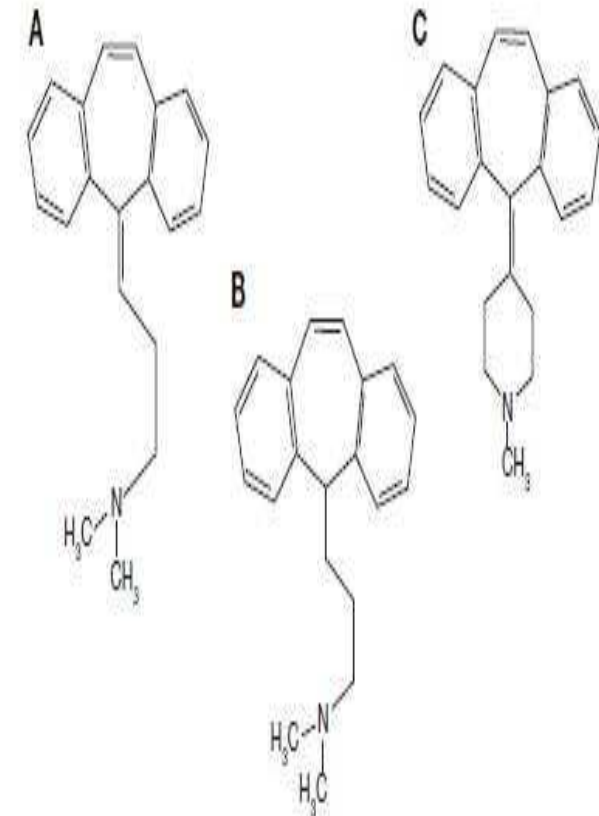


FIGURE 3 | Chemical structures of cyclobenzaprine (A), amitriptyline (B), and cyproheptadine (C).