

Enzima N-acetiltransferasa 2, estado acetilador y asociación con neoplasias y enfermedades crónico degenerativas



SUSANA CAROLINA LÓPEZ BERNAL

MARISA HERNÁNDEZ BARRALES

ADRIÁN REYES LÓPEZ

DAX HUMBERTO GALVÁN MARTÍNEZ

ADRIÁN LÓPEZ SAUCEDO

JORGE LUIS AYALA LUJÁN

susy_clb1@hotmail.com

jayala69@uaz.edu.mx

Maestría en Ciencias Biomédicas
Laboratorio de Patología y Diagnóstico Molecular
Área de Ciencias de la Salud
Unidad Académica de Ciencias Químicas
Universidad Autónoma de Zacatecas

RESUMEN

Las enzimas N-acetiltransferasa de Arilamina (NAT) son proteínas involucradas en el metabolismo de xenobióticos de fase II. Se sabe que dependiendo de la forma en que metabolizan sustratos, se clasifican como NAT1 o NAT2. Hasta 1 año 2012 se reportaron 34 cambios de nucleótidos conocidos como “polimorfismos de un solo nucleótido” o “SNP” en la región codificante de NAT2, que generan disminución de la expresión o inestabilidad enzimática, produciendo variación en la actividad de N-acetilación alterando la velocidad con que la enzima acetila sus sustratos. Esta variación produce en los individuos tres fenotipos acetiladores: rápidos, intermedios y lentos; los fenotipos y genotipos rápidos y lentos, se han asociado a un aumento o disminución del riesgo a padecer algún tipo de cáncer como el de colón, vejiga, mama, pulmón, próstata, gástrico e intestinal así como, enfermedades crónico degenerativas como Diabetes Mellitus II, Enfermedad de Parkinson, Artritis Reumatoide y Lupus Eritematoso Sistémico.

Palabras clave: Enzimas N-acetiltransferasa, fenotipos acetiladores, enfermedades crónico degenerativas.

ABSTRACT

The enzymes N-acetyltransferase of Arylamine (NAT) are proteins involved in the metabolism of phase II xenobiotics. It is known that depending on how they metabolize substrates, they are classified as NAT1 or NAT2. Up to 2012, 34 nucleotide changes known as “single nucleotide polymorphisms” or “SNP” were reported in the coding region of NAT2, which generate a decrease in the expression or enzymatic instability, producing variation in N-acetylation activity altering the speed with which the enzyme acetylates its substrates. This variation produces three acetylating phenotypes in individuals: rapid, intermediate and slow; rapid and slow phenotypes and genotypes, have been associated with an increase or decrease in the risk of suffering from some type of cancer such as colon, bladder, breast, lung, prostate, gastric and intestinal cancer as well as chronic degenerative diseases such as Diabetes Mellitus II, Parkinson’s Disease, Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus.

Key words: Enzymes N-acetyltransferase, acetylating phenotypes, chronic degenerative diseases.

Introducción

Los cambios en las secuencias del ácido desoxirribonucleico (ADN) pueden provocar mutaciones y conferir ventajas evolutivas al organismo, o bien, producir disfunciones fisiológicas dramáticas. Debido a que muchas enfermedades están asociadas con mutaciones, es común que tengan una connotación negativa. Mientras que una mutación se define como cualquier alteración en la secuencia del ADN, el término “polimorfismos de un solo nucleótido” (SNP por sus siglas en inglés) se utiliza para referirse a una alteración de un par de bases que es común en la población y se distingue terminológicamente de las primeras por su frecuencia. Un polimorfismo es cualquier localización genética en la que se encuentran al menos dos cambios diferentes, con cada secuencia presente en al menos uno por ciento de la población (Clancy, S. 2008).

El polimorfismo acetilador fue descubierto hace más de 40 años tras la introducción de la isoniazida para el tratamiento de la tuberculosis; en ese tiempo se sospechaba que la neuropatía producida por el fármaco estaba en relación con los altos niveles plasmáticos del mismo. Debido a que el xenobiótico tiene una estructura similar a otros compuestos acetilados como el ácido *p*-aminosalicílico (PABA) y algunas sulfonamidas, se sospechó que la acetilación también podría ser su vía de metabolización. Estudios posteriores llevados a cabo en familias completas e individuos de raza blanca, corroboraron estas sospechas, puesto que los resultados indicaron que la capacidad metabolizadora de éste y de una amplia variedad de xenobióticos, arilaminas e hidralazinas se encuentran afectados por el mismo defecto genético debido a una reducción en la tasa de N-acetilación en el hígado (García Meneya, 2001).

En este sentido, existen dos tipos de enzimas involucradas en el metabolismo de xenobióticos: enzimas de fase I, que convierten una gran cantidad de compuestos en metabolitos altamente reactivos y enzimas de fase II, dentro de las cuales se incluyen a las proteínas NAT, que usualmente actúan como desactivadoras de sustancias tóxicas como los cancerígenos (Muñoz Herrera, 2016; Xiaotong Zhou, *et al.*, 2013). Estas proteínas están

presentes en la mayoría de los organismos vivos y dependiendo de la forma en que metabolizan sustratos, es decir mono o polimórficamente, se clasifican como NAT1 o NAT2 (García Meneya, 2001; Xiaotong Zhou, *et al.*, 2013).

Las enzimas NAT comparten una similitud nucleotídica del 87%, que se traduce en una identidad aminoacídica del 81%, con longitudes polipeptídicas variables de 290 aminoácidos (aa) típicamente en mamíferos. NAT1 como NAT2 son proteínas altamente polimórficas; mientras que el transcrito completo de la enzima NAT1 es derivado de un solo exón, el transcrito de NAT2 es derivado de un exón que codifica la proteína junto con un segundo exón no codificante de 100 pares de bases (pb) localizado a unas 8 kilo bases (Kb) río arriba del sitio de la traducción. Ambos genes están localizados en el brazo corto del cromosoma 8 en la región 8p22 (Pérez Medina, 2005; M. Rajasekaran, *et al.*, 2011; S. Boukouvala, S., *et al.*, 2005; Gene Cards, 2017).

El gen NAT2 contiene una región exónica codificante constituida por 870 pb y hasta el año 2012 en dicha región se han identificado 34 cambios nucleotídicos. Cada variante alélica presenta combinaciones entre uno y cuatro sustituciones de nucleótidos en diferentes posiciones que resultan en baja actividad, disminución de la expresión o en inestabilidad enzimática. Estos cambios traen como consecuencia, variación en la actividad de N-acetilación, alterando la velocidad con que la enzima acetila sus sustratos. La combinación de los alelos determina el genotipo y el fenotipo acetilador: los individuos con dos alelos normales (no mutados) se denominan acetiladores rápidos, con un alelo normal y uno mutado acetiladores intermedios y la combinación de dos alelos mutados acetiladores lentos. Un individuo con fenotipo acetilador lento que se expone a xenobióticos acumula metabolitos que pueden generar efectos adversos, tóxicos, cancerígenos y hasta letales, de lo contrario, un individuo con fenotipo acetilador rápido, transforma el xenobiótico en metabolitos inactivos disminuyendo o anulando su eficacia terapéutica (Taja Chayeb, *et al.*, 2012; Silvera Redondo *et al.*, 2010; Salazar Granara, *et al.*, 2016).

Se ha descrito que en distintas poblaciones humanas la frecuencia de polimorfismos de NAT2 es diversa; en el caso de la población caucásica, norteafricana y escandinava predomina el fenotipo acetilador lento y sucede lo mismo para la población latina y mexicana, que contiene un alto índice de mezcla; de lo contrario, en población japonesa y china predominan los fenotipos de acetilación rápida (Salazar Granara, *et al.*, 2016; Silvera Redondo, *et al.*, 2010)

Desde la identificación y clonación de las proteínas NAT1 y NAT2 en humanos en los años 90's se han realizado múltiples estudios sobre el genotipo NAT2 y la incidencia de cáncer, ya sea solo o en combinación con el fenotipo; así mismo, en los últimos años, la acetilación ha sido intensamente estudiada debido a su importante papel en el desarrollo de esta y otras patologías crónico degenerativas, como Diabetes Mellitus II, Enfermedad de Parkinson, Artritis Reumatoide y Lupus Eritematoso Sistémico, entre otras. En la actualidad existe un debate sobre los genes y el medio ambiente, sus interacciones y su impacto relativo en la vida y la salud (Hein, D.W., *et al.*, 2000; Xiaotong Zhou, *et al.*, 2013; Bayejid Hosen, *et al.*, 2014; Serap Yalin, *et al.*, 2007; Jiménez Jiménez *et al.*, 2016; Okal Muna, *et al.*, 2012; Lima Dos Santos, *et al.*, 2016).

Objetivo

Realizar una revisión bibliográfica descriptiva sobre el gen NAT2 y su asociación con el desarrollo de neoplasias y enfermedades crónico degenerativas.

Metodología

La búsqueda de artículos científicos de rigor experimental y de revisión bibliográfica se realizó mediante las plataformas de búsqueda PubMed NCBI y EBSCO durante los meses Junio – Noviembre 2017. La estrategia de búsqueda se llevó a cabo mediante las palabras: N-acetiltransferasa, polimorfismos de NAT2, fenotipo y genotipo acetilador, cáncer, neoplasias y asociación con NAT2 y patologías crónicas asociadas con NAT2, obteniéndose un total de 4080 archivos, de los cuales, se seleccionaron 74 para la elaboración del presente.

Desarrollo

1) ENZIMAS N-ACETILTRANSFERASA DE ARILAMINA: ASPECTOS MOLECULARES ESTRUCTURALES Y BIOQUÍMICOS

1.1 ESTRUCTURA MOLECULAR

La primera estructura cristalina de las proteínas NAT fue de la bacteria *Salmonella typhimurium* quien reveló características sorprendentes respecto a su estructura y funcionalidad enzimática (Pérez Medina, 2005). Las estructuras secundarias y terciarias de las proteínas NAT están altamente conservadas entre las enzimas procedentes de procariotas y eucariotas, la cual se describe generalmente en términos de tres dominios. En la NAT humana, el dominio N-terminal (o haz helicoidal) consiste en cinco hélices alfa ($\alpha 1$ - $\alpha 5$) y una cadena beta (β) corta entre las hélices $\alpha 2$ y $\alpha 3$. El segundo dominio (o dominio de barril- β) consiste en 10 cadenas- β ($\beta 2$ - $\beta 11$) y dos hélices cortas $\alpha 6$ y $\alpha 7$. Los dominios se conectan a través del interdominio α -helicoidal (hélices $\alpha 8$ - $\alpha 10$) al tercer dominio (o tapa α - β), que tiene cuatro hebras β anti-paralelas ($\beta 12$ - $\beta 15$) y la hélice $\alpha 11$. Esta última, precede a un tramo de residuos que conducen a través de la superficie de la proteína en un C-terminal enterrado (Xiaotong Zhou, *et al.*, 2013).

1.2 RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD PARA SUSTRATOS

Las enzimas NAT1 y NAT2 de humanos presentan especificidad de sustrato; ambas muestran preferencia por aminas aromáticas y esto se explica en gran medida por la característica hidrófoba del sitio activo y de la presencia de residuos aromáticos en el mismo capaz de formar interacciones. La bolsa de unión de sustrato en las enzimas NAT1 es más pequeña (162 Angstroms (Å)) que la de NAT2 (527 Å) como consecuencia de dos sustituciones de residuos clave en las posiciones 127 y 129, R127 y Y129 en NAT1, mientras que en NAT2 los residuos de serina ocupan estas posiciones. Por lo tanto, la presencia de dos grupos más voluminosos reduce el volumen de la cavidad de NAT1 en aproximadamente un 40% en comparación con el de NAT2; por ello, la forma y el tamaño de

las moléculas de sustrato se adaptan bien a las cavidades de unión, lo que ayuda a explicar la selectividad del sustrato distinto de ambas enzimas (Xiaotong Zhou, *et al.*, 2013).

Las enzimas NAT2 de humanos muestran preferencia por las arilaminas lipofílicas y la tasa de acetilación aumenta a medida que aumenta la longitud de la cadena alquílica de las alcoxianilinas; por el contrario, las enzimas NAT1 de humanos, muestra una disminución de la actividad con el aumento de la longitud de la cadena alquílica; se ha propuesto que esta diferencia se debe al menor tamaño total del sitio activo en las enzimas NAT1 comparado con las enzimas NAT2 (Xiaotong Zhou, *et al.*, 2013).

1.3 LOCALIZACIÓN DEL GEN NAT, ESTRUCTURA Y EXPRESIÓN GÉNICA

Las isoenzimas NAT1 y NAT2 son productos de distintos loci genéticos designados NAT1 y NAT2 respectivamente, los cuales están separados por sólo 170-360 Kb en una orientación NAT1 a NATP1 a NAT2; el pseudogen relacionado NATP1, contiene múltiples marcos de lectura y mutaciones sin sentido. Ambos genes se localizan en el brazo corto del cromosoma 8 en la región 8p22 y se sabe, que se expresan de manera autosómica codominante (Pérez Medina, 2005; M. Rajasekaran, *et al.*, 2011).

2) POLIMORFISMOS DE LA ENZIMA N-ACETILTRANSFERASA 2 Y ESTADO ACETILADOR

Hasta el año 2012 se han reportado 34 cambios de nucleótidos en la región codificante de NAT2, siendo los más comunes: 191 G>A, 341 T>C, 590 G>A, 803 A>G y 857 G>A que producen el cambio de los aminoácidos Glutamina (Gln) por Arginina (Arg), Isoleucina (Ile) por Treonina (Thr), Gln por Arg, de Lisina (Lys) por Arg y Glicina (Gly) por el Ácido Glutámico (Glu) respectivamente; todos ellos generan reducción en la actividad de acetilación; en cambio los SNP 282 C>T y 481 C>T no se producen cambios aminoacídicos y a la par, no se modifica la actividad enzimática (Taja Chayeb, *et al.*, 2012; Salazar Granara, *et al.*, 2016)

Las diferentes combinaciones de SNP en NAT2 generan los llamados alelos NAT2, actualmente

se han identificado 62 de ellos; las variantes de haplotipos de NAT2 que poseen combinaciones de SNP, se segregan en grupos que poseen un SNP de firma, ya sea solo o en combinación con otros. El alelo normal, haplotipo de referencia, “alelo silvestre” o “wild type” es el NAT2*4 que no presenta SNP; mientras que, los alelos humanos de NAT2 que contienen los SNP 341 T>C, 191 G>A, 590 G>A, y 857 G>A se asignan a las agrupaciones NAT2*5, NAT2*14, NAT2*6, NAT2*7 y así sucesivamente (Taja Chayeb, *et al.*, 2012; Salazar Granara, *et al.*, 2016; Silvera Redondo, *et al.*, 2010; Audrey Sabbagh, *et al.*, 2011).

3) FRECUENCIAS ALÉLICAS DE LA ENZIMA N-ACETILTRANSFERASA DE ARI-LAMINA 2 EN POBLACIONES HUMANAS Y FENOTIPO ACETILADOR

Las frecuencias alélicas de NAT2 en poblaciones humanas es diversa; se sabe que en la población caucásica, norteafricana y escandinava predominan los SNP de NAT2 que determinan un fenotipo acetilador lento con una frecuencia del 50-60, 90 y 75-80%, respectivamente. En poblaciones europeas los haplotipos derivados de NAT2*5B y NAT2*6A asociados con el fenotipo acetilador lento, son predominantes sobre el haplotipo wild type y los niveles de diferenciación entre los europeos es baja, lo que indica una notable homogeneidad para la variabilidad de NAT2 en este continente. Así mismo, los haplotipos lentos NAT2*7B y NAT2*14 se agrupan en regiones específicas de Asia, América y África subsahariana. En cambio en población japonesa y china, predominan los fenotipos acetiladores rápidos con una frecuencia del 92% y 80%, respectivamente (Salazar Granara, *et al.*, 2016; Silvera Redondo, *et al.*, 2010; Audrey Sabbagh, *et al.*, 2011).

La magnitud de las diferencias de frecuencias entre las poblaciones americanas puede explicarse por la presencia de varias y pequeñas poblaciones aisladas que experimentan rápida evolución a través de la deriva genética y también, por algunas poblaciones grandes urbanas que incluyen un nivel sustancial de poblaciones europeas y/o ancestros africanos (Audrey Sabbagh, *et al.*, 2011). En Latinoamérica existen pocos estudios sobre las

frecuencias alélicas de NAT2 y la mayoría de éstos provienen de poblaciones argentinas y paraguayas los cuales demuestran una distribución del 18, 56 y 25% para los fenotipos acetiladores rápido, intermedio y lento, respectivamente (Salazar Granara, *et al.*, 2016).

De acuerdo a Taja Chayeb, *et al.*, 2012, los hispanos de Estados Unidos de América (E.U.A.), México, Colombia, Guatemala, Nicaragua y El Salvador, contienen una mezcla de alelos acetiladores blancos, debido a la mayor frecuencia del SNP 481 C>T y a la menor frecuencia del 857 G>A; así mismo, menciona que para una población mixta india blanca de Nicaragua los alelos más comunes fueron NAT2*5B y NAT2*6A y las frecuencias alélicas entre toda la población fueron en todos los casos intermedias entre los indios centroamericanos puros e individuos blancos españoles, lo que indica que la mezcla genética ha jugado un papel importante en la frecuencia de los alelos de NAT2 en poblaciones mixtas.

Los estudios llevados a cabo en poblaciones mexicanas se han realizado en individuos del centro y norte del país, que incluyen los estados de Baja California, Ciudad de México, Nuevo León, San Luis Potosí y Zacatecas (Muñoz Herrera, 2016). De acuerdo al estudio realizado por Pérez Medina, 2005, quien genotipificó NAT2 en 104 voluntarios sanos en una población del Noreste de México, los alelos más frecuentes fueron 803A>G, 341T>C, 481C>T, 282C>T con una frecuencia del 50% y además de 590 G>A y 857G>A con frecuencias del 28% y 24% respectivamente; de acuerdo a sus hallazgos, los genotipos más frecuentes fueron NAT*2B de acetilación lenta y NAT2*4 de acetilación rápida, con frecuencia moderada NAT2*6 y NAT2*B ambos de carácter acetilador lento. Concluye que el genotipo acetilador más común en dicha población fue el acetilador intermedio, seguido del lento y finalmente del rápido con frecuencias del 46, 40 y 14%, respectivamente.

4) POLIMORFISMOS DE LA ENZIMA N-ACETILTRANSFERASA DE ARILAMINA 2 Y ASOCIACIÓN CON NEOPLASIAS

Cáncer, es el nombre común utilizado para un conjunto de enfermedades relacionadas, en todas

ellas, a medida que las células se vuelven anormales, sobreviven a los procesos de apoptosis y nuevas células se forman y dividen sin interrupción, generando acúmulos celulares que forman masas llamadas tumores. Muchos tipos de cáncer forman tumores sólidos los cuales son masas de tejido; los tumores malignos se extienden a los tejidos adyacentes para invadirlos, al crecer estos, algunas células pueden desprenderse y movilizarse a tejidos u órganos distales por el sistema circulatorio o linfático y promover nuevos tumores, proceso conocido como metástasis (NIH, 2015). Desde la identificación y clonación de las proteínas NAT1 y NAT2 en humanos en los años 90's, se han realizado múltiples estudios sobre el genotipo de NAT2 Ya sea solo o en combinación del fenotipo de NAT2 y la incidencia y la incidencia del cáncer. Otros estudios han intentado estimar la exposición a carcinógenos químicos y probar las interacciones genéticas ambientales o bien, interacciones gen-gen que requieren un tamaño de muestra mayor para asegurar su poder estadístico (Bayejid Hosen, *et al.*, 2014).

CÁNCER DE COLON

Las aminas aromáticas como el 4-aminobifenilo y heterocíclicas como 2-amino-1-metil-6-fenilimidazol [4,5-b] piridina (PhIP) están presentes en el humo del cigarrillo y en la dieta como productos de pirolisis de las proteínas que se forman cuando la carne se cocina. Después de la N-oxidación, ambas se activan mediante la O-acetilación mediada por NAT2 a intermediarios acetoxi que reaccionan espontáneamente con el ADN para formar aductos de ADN; por dicha razón, una hipótesis biológicamente plausible sugiere que los acetiladores rápidos de NAT2 forman más fácilmente carcinógenos de aminas N-hidroxi-heterocíclicas dentro del colón a sus formas carcinógenas finales, predisponiéndolos así al cáncer colorrectal; sin embargo debido a que las poblaciones humanas son heterogéneas y a que la exposición a aminas a aminas heterocíclicas es difícil de estimar, no es sorprendente que los hallazgos sean inconsistentes (Hein, D.W., *et al.*, 2000).

Algunos estudios llevados a cabo en humanos encontraron asociaciones entre el fenotipo acetilador

rápido de NAT2 y el cáncer colorrectal, así como con el consumo de cárnicos cocinado y presumiblemente, niveles más altos de carcinógenos de aminas heterocíclicas además de mayor mutagenicidad urinaria respecto a los acetiladores lentos; en cambio otros estudios no encontraron dichas asociaciones. En modelos animales utilizando ratas acetiladoras rápidas, se han detectado niveles más altos de aductos de PhIP respecto a las lentas que recibieron tratamiento con el mismo xenobiótico. Estos hallazgos sugieren que los genotipos homocigotos acetiladores rápidos de NAT2 que se exponen a aminas heterocíclicas tienen un mayor riesgo de cáncer colorrectal (Hein, D.W., *et al.*, 2000).

CÁNCER DE VEJIGA

El cáncer de vejiga es el más común de vías urinarias y uno de los mayormente estudiados respecto a las asociaciones de SNP de NAT2 y el desarrollo del mismo. La primera asociación entre el fenotipo acetilador lento y el cáncer de vejiga se reportó hace 20 años; el mecanismo patogénico sugiere que la acetilación lenta de carcinógenos de aminas aromáticas de NAT2, compite mal con la activación metabólica a través del citocromo P450 y/o prostaglandinas H-sitasas, por lo que el fenotipo acetilador lento representa un mayor riesgo para la carcinogénesis (Hein, D.W., *et al.*, 2000; Bayejid Hosen, *et al.*, 2014).

Los factores de riesgo asociados incluyen el aumento de la edad, el sexo masculino y la exposición a aminas carcinógenas aromáticas y heterocíclicas; la bibliografía señala que existe una fuerte asociación entre el genotipo acetilador lento y el hábito tabáquico en individuos portadores de la patología; estudios llevados a cabo en Europa, Japón, Asia, E.U.A., España y América, señalan que los acetiladores lentos tienen un riesgo significativamente mayor de cáncer de vejiga y que éste es aún mayor en fumadores activos y/o crónicos, además de que la frecuencia del genotipo es más alta en individuos con formas más agresivas del mismo (Bayejid Hosen, *et al.*, 2014; Chong Ma, *et al.*, 2016). Adicionalmente, los resultados de García Closas, *et al.*, 2016, demuestran que las interacciones génicas juegan un papel importante para el desarrollo del cáncer de vejiga, puesto

que los genotipos acetiladores lentos de NAT2 en combinación con deleciones del gen GSTM1 (nulo (-/-)) implicado en la desintoxicación de los procesos cancerosos, tienen un riesgo aumentado del 70% de cáncer de vejiga respecto a los genotipos acetiladores rápidos e intermedios de NAT2.

CÁNCER DE MAMA

Se sabe que las células mamarias humanas con fenotipo acetilador rápido activan aminas heterocíclicas a aductos de ADN en mayor medida que las células derivadas de acetiladores lentos y que existe un aumento en el nivel de éstos y daño cromosómico en individuos con genotipo GSTM1(-/-); sin embargo, también existen reportes de que los individuos con genotipos NAT2 o NAT1 acetilador lento, tienen un nivel de aductos de ADN significativamente aumentado en el epitelio vesical y de acuerdo a los resultados del meta-análisis de Tengfei Wang, *et al.*, 2016, existe un efecto protector débil, pero significativo, el genotipo acetilador intermedio en comparación con el acetilador rápido sobre el riesgo de cáncer de mama (Hein D. W., *et al.*, 2000; Pervez F.,*et al.*, 2002).

La asociación entre el tabaquismo y el riesgo de cáncer de mama, así como la participación de la dieta, se han investigado en una serie de estudios epidemiológicos, con resultados diversos; de acuerdo a éstos, los genotipos NAT2 rápido e intermedio se asocian significativamente con el riesgo de cáncer de mama en mujeres que consumen carne de manera regular y en aquellas que tienen el hábito de fumar, y en población japonesa, se ha demostrado que existe correlación entre la cantidad de cigarrillos y el riesgo, independientemente del estado menopáusico. Así mismo, se ha reportado que los individuos con genotipo CYP1A1*1/*1 (enzima desintoxicante de drogas) y GSTM1 (-/-) tienen un riesgo aumentado del 115% en los aductos de ADN comparados con los genotipos GSTM1 activo y la frecuencia de los mismos es significativamente mayor en los individuos fumadores con genotipo acetilador lento de NAT2 comparado con los acetiladores rápidos (Pervez F.,*et al.*, 2002; Akio Hara, *et al.*, 2016).

CÁNCER DE PULMÓN

El cáncer de pulmón es el tipo más común y la principal causa de muerte por cáncer en el mundo; la exposición al humo de tabaco, así como de otros xenobióticos y los factores genéticos se consideran como factores de riesgo cruciales para el desarrollo de la patología (Chang Liu, *et al.*, 2015). Los primeros estudios que investigaron el papel del fenotipo de NAT2 en la susceptibilidad al cáncer de pulmón fueron negativos, o mostraban una ligera sobrerrepresentación de acetiladores rápidos; estudios posteriores demostraron que el mayor riesgo se encontraba en fumadores con genotipo NAT2*4/4 acetilador rápido y en cambio, otros estudios no encontraron dicha asociación o bien, ésta se hallaba con la exposición a humo de asbesto y el genotipo acetilador lento (Hein, D.W., *et al.*, 2000).

Las discrepancias entre los estudios que intentan asociar el genotipo acetilador de NAT2 y el cáncer de pulmón se mantienen hasta la actualidad; por ello, Chang Lui, *et al.*, 2015, realizaron un meta-análisis con la intención de generalizar los resultados publicados, concluyendo que no existe asociación significativa entre el fenotipo acetilador lento de NAT2 y el riesgo de cáncer de pulmón. Sin embargo, mencionan que el SNP 282 C>T es un factor de riesgo de susceptibilidad para esta patología reforzando los hallazgos obtenidos por Martínez C., *et al.*, 1995, quien determinó que la presencia conjunta de los SNP 341C+481T+803G+590A de NAT2, es considerada un factor de riesgo para el cáncer de pulmón y dichos SNP, están incrementados en adenocarcinoma, cáncer de células escamosas y cáncer de células pequeñas de pulmón; sin embargo ambos autores concluyen que los resultados obtenidos no soportan la hipótesis de que el genotipo acetilador lento *persé* sea un factor de riesgo para el desarrollo de la patología.

CÁNCER DE PROSTATA

Al igual que el cáncer de pulmón, existen evidencias contradictorias entre la asociación del estado acetilador de NAT2 y el desarrollo del cáncer de próstata. De acuerdo a Hein, D.W., *et al.*, 2000, tres estudios analizaron las asociaciones

entre los genotipos acetiladores de NAT2 y el cáncer de próstata y en dos de ellos no se observó asociación, además de que la actividad de NAT2 fue independiente del genotipo. En cambio, los resultados de Maciel de Lima, *et al.*, 2012, indican que el genotipo acetilador lento 590 G>A de NAT2 representa un factor protector contra las enfermedades de próstata, mientras que el genotipo 803 A>G es un factor del riesgo para las mismas; adicionalmente se consideran como factores de riesgo la ingesta de aminos heterocíclicas producto de la pirolisis de las proteínas formadas por la cocción de la carne y la exposición a humo de tabaco (Maciel de Lima, *et al.*, 2012).

En modelos animales también se ha estudiado dicha asociación: en próstata de ratas acetiladoras lentas de NAT2 se encontraron niveles más altos de aductos de ADN al ser expuestas a 3,2 'dimetil-4-aminobifenilo (PhIP), pero en ratones transgénicos tratados con PhIP en los que se sobre-expresó NAT2 humana en próstata, no se aumentaron dichos niveles (Hein, D.W., *et al.*, 2000).

CÁNCER GÁSTRICO

El carcinoma gástrico es una preocupación mundial en términos de su alta morbilidad y mortalidad; aunque se han realizado mejoras significativas en el diagnóstico y tratamiento del mismo en las últimas décadas, la etiología de la mayoría de los casos sigue siendo desconocida debido a los probables mecanismos multifactoriales de la patogénesis. Existen datos convincentes de que los SNP genéticos desempeñan un importante papel en la patogénesis del cáncer gástrico. En 1999, se informó por primera vez la asociación entre el estado acetilador de NAT2 y el riesgo de cáncer gástrico y desde entonces, varios estudios han investigado dicha asociación pero los resultados han sido contradictorios (Jian Yu, *et al.*, 2013). Por esta razón, Rodríguez Fernández, *et al.*, 2013, analizaron el genotipo acetilador de individuos del norte de Brasil, y determinaron que el SNP más frecuente fue 282 C>T, NAT2*5, considerado como genotipo acetilador lento, el cual fue asociado positivamente con la susceptibilidad al cáncer gástrico, además de haber sido el único que tuvo asociación con las neoplasias estudiadas.

5) POLIMORFISMOS DE LA ENZIMA N-ACETILTRANSFERASA DE ARILAMINA 2 Y ASOCIACIÓN CON ENFERMEDADES CRÓNICAS DEGENERATIVAS

DIABETES MELLITUS

Se le conoce como Diabetes Mellitus a la enfermedad metabólica, crónica e irreversible caracterizada por un exceso de glucosa en sangre derivada de una producción insuficiente de insulina, una deficiencia de su acción o bien, una mala respuesta del organismo a la hormona (IFID, 2015). A pesar de que la DM es una problemática de salud mundial, existen en la actualidad pocos estudios de asociación de los SNP de NAT2 y esta patología (Serap Yalin, *et al.*, 2007).

De acuerdo al estudio realizado por Serap Yalin, *et al.*, 2007 en Turquía, las frecuencias de los genotipos silvestres NAT2*5A y NAT2*6A estaban disminuidas e incrementadas las de los genotipos heterocigotos y mutados en los casos respecto a los controles. Además, el riesgo para los individuos diabéticos fue más de cinco veces superior para individuos heterocigotos y 47 veces mayor para individuos mutantes en comparación con los individuos con genotipo silvestre NAT2*5A. Además, los autores mencionan que en otros estudios se ha demostrado asociación positiva entre el fenotipo acetilador lento de NAT2 y la Diabetes Mellitus tipo I (DMI) y DMII, así como con las complicaciones microvasculares y la presencia de microalbuminuria; sin embargo señalan también que los individuos no fumadores con DMII el genotipo acetilador rápido de NAT2 implica un mayor riesgo de nefropatía diabética.

ENFERMEDAD DE PARKINSON

Se conoce como enfermedades neurodegenerativas al grupo de patologías crónicas e irreversibles del Sistema Nervioso que causan aumento de la muerte celular, reducción del número de neuronas, pérdida de funciones cognitivas y trastornos de la conducta (NIH, 2015). La Enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo que afecta principalmente, pero no exclusivamente, al sistema dopaminérgico nigroestriatal de etiología desconocida, aunque las hipótesis etiopatogénicas

más plausibles sugieren el papel de una interacción entre la susceptibilidad génica y los factores ambientales incluyendo las neurotoxinas. Debido al importante papel de NAT2 en el metabolismo de xenobióticos, es razonable su asociación con el riesgo de la EP. Estudios en modelo murino, describieron un mayor grado de reducción en las concentraciones de dopamina estriatal en ratas con genotipo acetilador lento de NAT2 en comparación con las ratas con genotipo acetilador rápido de NAT2, después de una inyección intraestriatal de 6-hidroxidopamina (6-OHDA), una neurotoxina dopaminérgica. El primer estudio llevado a cabo en humanos, se realizó en tejido cerebral de 100 caso con EP y 100 controles, en el cual se describió la asociación entre los genotipos acetiladores lentos y la EP familiar; sin embargo, otros estudios que asocian el SNP de NAT2 y el riesgo de EP muestran resultados incongruentes (Jiménez Jiménez *et al.*, 2016).

ARITIS REUMATOIDE

La Artritis Reumatoide es una enfermedad autoinmune crónica de etiología desconocida que afecta al 1.0-1.5% de la población; la relación entre la AR y el genotipo acetilador de NAT2 es controversial y actualmente se sabe que la acetilación lenta es un factor predisponente para la patología. En un estudio realizado en individuos Jordanos con AR, se determinó que el genotipo acetilador lento era superior en los casos, predominando en un 6.5% el genotipo NAT2*5/7; de lo contrario, los genotipos NAT2*6/7 y NAT2*7/7 considerados como lentos, estuvieron ausentes en el grupo de los casos mientras que constituyeron el 3.4% del grupo control. Los autores concluyen que el estado general de acetilación no parece ser un factor de riesgo genético para el desarrollo de la patología, sin embargo, el genotipo acetilador lento NAT2*5/7 puede tener alguna relación con la enfermedad (Okal Muna, *et al.*, 2012).

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El síndrome autoinmune LES, es una afectación crónica de diversos tejidos y órganos, que produce como resultado procesos inflamatorios

crónicos generados por una predisposición y deposición de complejos autoinmunes que resultan de la producción de Auto-anticuerpos (Auto-Ac). Aunque la etiología del LES no se ha detallado completamente, los estudios apuntan a una compleja interacción entre determinantes genéticos y ambientales. Se ha observado que los individuos con LES tienen una mayor proporción del fenotipo acetilador lento de NAT2 y de acuerdo a los resultados de un estudio realizado en Japón, el genotipo acetilador lento está claramente asociado con un riesgo incrementado de esta patología (Lima Dos Santos, *et al.*, 2016; Okal Muna, *et al.*, 2012).

Discusión

Hasta hace unos años, se consideraba que el principal y único factor causal de la mayoría de las patologías se hallaba en el ambiente, por lo que el riesgo se relacionaba de manera directa y proporcional a la potencia genotóxica del xenobiótico y a los niveles de exposición. Cada vez se le da mayor relevancia a la variabilidad genética individual en la modulación del riesgo frente a una exposición y la susceptibilidad a desarrollar diversas patologías, incluido el cáncer. La etiología multifactorial del cáncer incluye genes de baja y alta penetrancia; un bajo porcentaje de la población presenta mutaciones en genes directamente implicados en los procesos carcinogénicos; sin embargo, un alto porcentaje presenta SNP que afectan a genes de baja penetrancia y aunque su efecto es menos drástico en la susceptibilidad al cáncer que las mutaciones raras, es precisamente su alta frecuencia quien las hace ganar relevancia como moduladores del riesgo. A nivel mundial, el 63.0% de las muertes anuales son causadas por enfermedades no transmisibles generalmente crónicas, los cuatro tipos principales son: 1) enfermedades cardiovasculares, 2) enfermedades respiratorias crónicas (ERC), 3) DM y 4) Cáncer, que conjuntamente suman aproximadamente 38 millones de defunciones anuales de las cuales, el 75.0% se concentran en países de bajos y medianos ingresos (Pérez Machado, 2006). INEGI, 2016). En México en el año 2013, del total de las defunciones de la población de 20 años y más, el 13.6% se debieron a algún tumor y de éstas, el 93.6% a tumores malignos, siendo el cáncer de órganos

digestivos, de órganos respiratorios e intratorácicos, de gónadas masculinas y de mama las principales causas de mortalidad (INEGI, 2016).

De acuerdo a Audrey Sabbagh, *et al.*, 2011, los estudios genómicos recientes proporcionan evidencia creciente de que los procesos culturales pueden tener impacto en el genoma humano, provocando cambios significativos en las frecuencias alélicas en respuesta a condiciones ambientales modificadas culturalmente; el desarrollo de sistemas agrícolas provocó cambios dietéticos y conjuntamente con la exposición a xenobióticos, se creó un nuevo régimen selectivo que afectó vías metabólicas incluida a la de NAT2. Sus hallazgos demuestran que existe una prevalencia significativamente mayor de acetiladores lentos en poblaciones agricultoras y ganaderas en comparación con las poblaciones dedicadas a la caza y recolección, lo cual significa que el régimen alimenticio afecta la vía de acetilación de la enzima. Se sabe que el desarrollo de ciertas patologías tiene un componente dietético-cultural importante, como lo es la DM; en este sentido, la incidencia de DMII, ha incrementado alarmantemente en las últimas décadas por los cambios culturales y sociales por los cuales atraviesa la era moderna, consolidándose como una de las mayores emergencias mundiales del Siglo XXI. Más del 92.0% de los territorios de la región del Norte de América y el Caribe tienen una prevalencia ajustada por edad de DM por encima de la media mundial (8.8%) y se sabe que la prevalencia en México es de 15.8% y que en nuestro país existen 11.5 millones de diabéticos (IFID, 2015).

De acuerdo a la OMS 1992, las enfermedades reumáticas en los países desarrollados causan más morbilidad que cualquier otro grupo de enfermedades y además, el porcentaje de trastornos severos es más elevado entre los grupos sociales más bajos. Las enfermedades autoinmunes, desde el punto de vista inmunogenético son complejas debido a que no siguen un patrón de herencia mendeliano y a que no son poligénicas sumado a interacciones génicas como epistasis y desequilibrio de ligamiento (Anaya J., *et al.*, 2005). Finalmente, de acuerdo a la OMS 2007, los trastornos neurológicos afectan a unos mil millones de individuos en todo el mundo y se estima que cada año fallecen 6.8 millones a consecuencia de los mismos. La prevalencia de la EP es una de las enfermedades neurodegenerativas más comunes

en el adulto, siendo la segunda causa más frecuente de enfermedad neurodegenerativa después de la demencia de Alzheimer.

A pesar de las alarmantes estadísticas nacionales y a la fuerte evidencia bibliográfica del papel que juegan los SNP de NAT2 en el desarrollo del cáncer, en la actualidad existen pocos estudios que asocian las interacciones génicas de éstos y el desarrollo de neoplasias. La mayoría de los estudios de los SNP de NAT2 en población mexicana se han desarrollado en torno a la farmacogenética de enfermedades infecciosas, como la tuberculosis y hasta el año 2013 se han publicado 21 artículos sobre farmacogenética mexicana, en los que se muestran las diferencias interindividuales de los perfiles farmacogenéticos de las enzimas del citocromo P450: CYP2D6, CYP2C9 y 2C19, CYP3A4, y CYP2E1, así como de los genes NAT2 y UGT, siendo los SNP de la enzima del CYP2D los más estudiados (Castillejos López, *et al.*, 2008; Salazar González, *et al.*, 2014; Primer Congreso Latinoamericano de Farmacogenómica y Medicina Personalizada, 2015). Así mismo, a nivel nacional existen pocos estudios que asocian los SNP de NAT2 con la incidencia de la DM, enfermedades reumáticas y neurodegenerativas, a pesar de que México continúa con la tasa más alta de obesidad y sobrepeso y además, de posicionarse en el sexto lugar a nivel mundial de casos diabéticos. Se sabe que en México la tasa de incidencia para AR es de 35.9 en mujeres y de 14.3 en hombres por cada 1000 habitantes y para el caso del LES, la misma se ha estimado en 1.8 a 7.6 casos por cada 100,000 habitantes (Abud Mendoza, 2001; Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, 2013). A nivel mundial la mayor parte de los estudios de asociación de SNP de NAT2 y enfermedades reumáticas se desarrollan en torno a la farmacogenética y sólo en algunos se explica la participación de los SNP reguladores y estructurales en la génesis de dichas enfermedades (Rego Pérez, *et al.*, 2009; Ramírez Bello, *et al.*, 2013). De igual forma, se considera que la prevalencia de EP en nuestro país es de 40 a 50 casos por cada 100,000 habitantes y en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía es la cuarta causa de consulta. Sin embargo, a pesar de ello y a que se calcula que en el año 2030, 13.8 millones de

individuos mayores de 50 años en todo el mundo padecerán la enfermedad, existen en la actualidad pocos o nulos reportes sobre la asociación de los SNP de NAT2 y el desarrollo de la EP (Secretaría de Salud, 2010; Jiménez Jiménez *et al.*, 2016). Es precisamente este vacío informacional el que refuerza y refleja la inminente necesidad del abordaje de estudios de genética poblacional en los cuales se dilucide si existe o no predisposición genética en las poblaciones humanas, particularmente en la mexicana, de desarrollar neoplasias y enfermedades crónico degenerativas tan prevalentes en nuestra población y que en medida de lo posible, por tratarse de enfermedades multifactoriales, se pueda disminuir las causas que condicionan su aparición o desarrollo y con ello implementar estrategias preventivas, diagnósticas oportunas y terapéuticas

Conclusión

Los SNP de NAT2 así como las interacciones génicas, no sólo modifican el riesgo, sino también la evolución de las enfermedades y la respuesta a los tratamientos farmacológicos. En la actualidad existe evidencia contundente del papel que juega la variabilidad genética en el desarrollo de enfermedades multifactoriales, como lo son el cáncer y las crónico degenerativas, que incluyen a la Diabetes Mellitus, la Artritis Reumatoide, el Lupus Eritematoso Sistémico y la Enfermedad de Parkinson. A pesar de la fuerte evidencia de la influencia de los SNP de NAT2 sobre el desarrollo de éstas, es necesario el abordaje de estudios de genética poblacional de mayor robusticidad con los cuales se pueda determinar la predisposición genética en determinadas poblaciones e individuos para el desarrollo de las mismas; por tratarse de enfermedades multifactoriales, se pretende eliminar en medida de lo posible el resto de las causas que condicionan su aparición o desarrollo y con ello implementar estrategias preventivas y diagnósticas oportunas. Así mismo, un mayor conocimiento del genotipo y fenotipo de NAT2, permitirá opciones terapéuticas individualizadas que mejorará el éxito de los tratamientos farmacológicos.

Bibliografía

1. Suzanne Clancy. (2008). Genetic Mutation. *Nature Education*, 1, 187.
2. Jesús Miguel García Meneya (2001). Polimorfismo NAT2 y patología humana (tesis doctoral). Universidad de Extremadura, Badajoz, España.
3. David Muñoz Herrera (2016). Distribución de genotipos del gen NAT2 y análisis del estado acetilador en población de Zacatecas (tesis de pregrado). Universidad Autónoma de Zacatecas, Zacatecas, México.
4. Xiaotong Zhou, Zhiguo Ma, Dong Dong, and Baojian Wu. (2013). Arylamine N-acetyltransferases: a structural perspective. *British Journal of Pharmacology*, 169 (4), 748-760.
5. Eduardo Belarmino Pérez Medina (2005). Caracterización del genotipo N-acetiltransferasa 2 (NAT2) en una muestra de la población del noreste de México (tesis de maestría). Universidad Autónoma de Nuevo León, Nuevo León, México.
6. M. Rajasekaran, S. Abirami, C. Chen (2011). Effects of Single Nucleotide Polymorphism on Human N-Acetyltransferase 2 structure and dynamics by molecular dynamics simulation. *Plos One*, 6(9), 1-12.
7. S. Boukouvala, G. Fakis (2005). Arylamine N-Acetyltransferases: What we learn from Genes and Genomes. *Drugs Metabolism Reviews*, 37, 511-564.
8. Gene Cards Suite. (2017). NAT2Gene (Protein Coding). 03 Octubre 2017, de Gene Cards Suite Sitio web: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=NAT2>
9. Taja Chayeb L., Agúndez J.A., Míguez Muñoz C., Chávez Blanco A., Dueñas González A., (2012). Arylamine N-acetyltransferase 2 genotypes in a Mexican population. *Genetics and Molecular Research*, 11(2), 1082-1092.
10. Carlos Silvera Redondo, Isis Arias, Nelly Lecompte, Lila Visbal, Liliana Curiel, Enio Hernández, Gilberto Vargas Alarcón (2010). Frecuencias alélicas y genotípicas del gen NAT2 en poblaciones Wiwa y Chimila del Caribe colombiano. *Revista Médica Universidad de Antioquia*, 23(4).
11. Alberto Salazar Granara, Kim Youn-Ho, Javier Figueroa Tataje, Fernando Quijano Zapata, Daniel Ore Chávez, José Sandoval Sandoval (2016). Frecuencia del polimorfismo 282C>T del gen N-acetiltransferasa (NAT2) en poblaciones peruanas e implicancias en la salud. *Horizonte Médico*, 16(1), 20-31.
12. David W. Hein, Mark A. Doll, Adrian J. Fretland, Matthew A. Leff, Stephanie J. Webb, Gong H. Xiao, Udaya-Sankar Devanaboyina, Norma A. Nangju, Yi Feng (2000). Molecular Genetics and Epidemiology of the NAT1 and NAT2 Acetylation Polymorphisms (2000). *Cancer epidemiology, Biomarker and Prevention*, 9, 29-42.
13. Bayejid Hosen, Jahidul Islam, Abdus Salam, Fakhrul Islam, Zakir Hossain Hawlader, Yearul Kabir (2014). N-acetyltransferase 2 gene polymorphism as a biomarker for susceptibility to bladder cancer in Bangladeshi population. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 11(1), 78-84.
14. Serap Yalin, Rezan Hatungil, Lulufer Tamer, Nurcan Aras Ates, Nil Dogruer, Hatice Yildirim, Sevim Karakas and Ugur Atik (2007). N-acetyltransferase 2 polymorphism in patients with Diabetes Mellitus. *Cell Biochemistry Function*, 25: 407-411.
15. Jiménez Jiménez F. J., Alonso Navarro H., García Martín E., Agúndez A.G. J. (2016). NAT2 polymorphisms and risk for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 12(2), 1-10.

16. Ricard CerveraOqal, Muna. K. Mustafa Khader N., Irshaid Yacoub M. (2012). N-Acetyltransferase-2 Genotypes Among Patients with Rheumatoid Arthritis Attending Jordan University Hospital. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 6 (9), 1007-1010.
17. Lima dos Santos Elaine C., Chavez Pinto Amanda, Mendes Klumbb Evandro, Brito Macedo Jacyara M. (2016). Polymorphisms in NAT2 (N-acetyltransferase 2) gene in patients with systemic lupus erythematosus. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 56(6), 521-529.
18. Audrey Sabbagh, Pierre Darlu, Brigitte Crouau Roy, Estella S. Poloni (2011). Arilamine N-acetyltransferase 2 (NAT2) Genetic Diversity and Traditional Subsistence: A Worldwide Population Survey. *Plos One*, 6(4), 1-10.
19. Instituto Nacional del Cáncer (NIH). (2015). Cáncer. 13 Septiembre 2017, de Instituto Nacional del Cáncer (NIH) Sitio web: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
20. Chong Ma., Liyan Gu., Mingyuan Yang, Zhensheng Zhang, Shuxiong Zeng, Ruixiang Song, Chuanliang Xu, Yinghao Sun (2016). Rs1495741 as a tag single nucleotide polymorphism of N-acetyltransferase 2 acetylator phenotype associates bladder cancer risk and interacts with smoking. *Medicine* 95(31), 1-7.
21. García Closas M., Núria Malats, Debra Silverman, Mustafa Dosemeci, Manolis Kogevinas, W. Hein D., Adonina Tardón, Consol Serra, Carrato Alfredo, García Closas R., Josep Lloreta, Castaño Vinyals G. , Meredith Yeager, Robert Welch, Stephen Chanock, Nilanjan Chatterjee, Sholom Wacholder, Claudine Samanic, Montserrat Torà, Fernández Francisco, X. Real F., Nathaniel Rothman (2005). NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *NIH Public Access*, 366(9486) 649-659.
22. Tengfei Wang, Hany E. Marem (2016). Landscape of NAT2 polymorphisms among breast cancer. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 77, 191–196.
23. Pervez F., Firozi Melissa L. Bondy, Aysegul A. Sahin, Ping Chang, Farzana Lukmanji, Eva S. Singletary, Manal M. Hassan, Donghui Li (2002). Aromatic DNA adducts and polymorphisms of *CYP1A1*, *NAT2*, and *GSTM1* in breast cancer. *Carcinogenesis*, 23(2), 301-306.
24. Akio Hara, Naruto Taira, Taeko Mizoo, Keiko Nishiyam, Tomohiro Nogami, Takayuki Iwamoto, Takayuki Motoki, Tadahiko Shien, Junji Matsuoka, Hiroyoshi Doihara, Setsuko Ishihara, Hiroshi Kawai, Kensuke Kawasaki, Youichi Ishibe, Yutaka Ogasawara, Shinichiro Miyoshi1 (2016). N-acetyltransferase 2 polymorphism and breast cancer risk with smoking: a case control study in Japanese women. *Breast Cancer*, 24(2), 254-262.
25. Chang Liu, Wei Cui, Lin Cong, Li Wang, Xinjian Ruan, Jia Jia, Yanfang Liu, Xiaoyan Jia, Xia Zhang (2015). Association Between NAT2 Polymorphisms and Lung Cancer Susceptibility. *Medicine*, 94 (49), 1-5.
26. Martínez Carmen, Agúndez A.G. José, Olivera M., Martín R., Ladero J.M., Benítez J. (1995). Lung cancer and mutations at the polymorphic NAT2 gene locus. *Pharmacogenetics*, 5, 207-214.
27. Maciel de Lima Mario Junior, Oliveira Reis Leonardo, Trindade Guilhen Ana Carolina, Granja Fabiana, de Lima Oliveira Mariana Nicolau, Ferreira Ubirajara, Leite Cunha Lucas, Sterian Ward Laura (2012). N-acetyltransferase-2 gene polymorphisms and prostate cancer susceptibility in Latin American patients. *Medical Oncology*, 29, 2889–2894.
28. Jian Yu, Yue Deng, Jian-Ping Chen (2013). N-Acetyltransferase 2 status and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Tumor Biology*, 35 (7), 1-5.
29. Rodrigues Fernandes M., Cardoso de Carvalho D., Campos Ribeiro Dos Santos A.K., Batista Dos Santos S. E., De Assumpção Pimentel P., Rodriguez Burbano R.M., Carneiro Dos Santos N.P. (2013).

Association of Slow Acetylation Profile of NAT2 with Breast and Gastric Cancer Risk in Brazil. *Anticancer Research*, 33, 3683-3690.

30. Federación Internacional de la Diabetes (IFID). (2015). Atlas de la Diabetes de la FID, Séptima Edición. 12 Septiembre 2017, de Federación Internacional de la Diabetes (IFID) Sitio web: <http://www.fundaciondiabetes.org/general/material/95/avance-nuevo-atlas-de-la-diabetes-de-la-fid-7-edicion--actualizacion-de-2015>
31. Gisselle Pérez Machado (2006). Polimorfismos Genéticos y Cáncer de Tiroides (tesis de posgrado doctoral). Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España.
32. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). (2016). Estadística a propósito del día mundial contra cáncer 4 de Febrero. Datos Nacionales. 2 Febrero 2016, de Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) Sitio web: http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2016/cancer2016_0.pdf
33. Organización Mundial de las Naciones Unidas (ONU) (1992). Enfermedades Reumáticas. 20 Noviembre 2017, de OMS Serie de Informes Técnicos 816 (OMS) Sitio web: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/39682/1/9243208160_spa.pdf
34. Anaya Juan M., Shoenfeld Y., Correa Paula A., Carrasco García M., Cervera Richard. (2005). Capítulo I. Expresión y regulación génica; Capítulo 5. Receptores Fcγ y autoinmunidad. En *Autoinmunidad y Enfermedad Autoinmune* (11; 53). Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB).
35. Organización Mundial de la Salud (OMS) (2007). Los trastornos neurológicos afectan millones de personas en todo el mundo: informe de la OMS. 20 Noviembre 2017, de Organización Mundial de la Salud (OMS) Sitio web: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2007/pr04/es/>
36. Castillejos López M. de J., García Sancho Ma. C., Quiñones Falconi F., Pérez Padilla J. R., (2008). Polimorfismos en los genes CYP450 y NAT2 y metabolismo de fármacos para el tratamiento antituberculosis estandarizado. *Revista de Investigación Clínica*, 60(1), 47-57.
37. Salazar González R., Gómez R., Romano Moreno S., Medellín Garibay S., Núñez Ruíz A., Aquino Magaña M., Milán Segovia C., Portales Pérez D.P. (2014). Expression of NAT2 in immune system cells and the relation of NAT2 gene polymorphisms in the anti-tuberculosis therapy in Mexican mestizo population. *Molecular Biology Reports*, 41(12), 7833-7843.
38. Primer Congreso de Farmacogenómica y Medicina Personalizada (2015). Libro de resúmenes. 20 Noviembre 2017, de ResearchGate (ResearchGate) Sitio web: https://www.researchgate.net/publication/277666446_FRECUENCIA_DE_POLIMORFISMOS_EN_EL_EXON_7_DEL_GEN_CYP2D6_EN_POBLACIONES_PERUANAS
39. Carlos Abud Mendoza (2001). Situación actual de los padecimientos reumáticos. *Revista Médica del Hospital de México*, 64(1) 7-12.
40. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (2013). ¿Qué es el Lupus Eritematoso? Primera de tres partes. *Boletín Epidemiológico*, 30 (30), 1-28.
41. Rego Pérez I., Fernández Moreno M., Carreira García V., J. Blanco F., (2009). Polimorfismos genéticos y farmacogenética en la artritis reumatoide. *Reumatología Clínica*, 5(6), 258-279.
42. Ramírez Bello J., Vargas Alarcón G., Tovilla Zárata C., Fragoso M. J., (2013). Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP): implicaciones funcionales de los SNP reguladores (rSNP) y de los SNP-ARN estructurales (srSNP) en enfermedades complejas. *Gaceta Médica de México*, 149, 220-228.
43. Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Parkinson inicial y avanzada en el tercer nivel de atención. México: Secretaría de Salud, 2010.