

Sumario

Introducción

Comentarios bibliográficos

1. DPYD gene polymorphism with 5-fluorouracil susceptibility and side effects in colon cancer patients.
2. Tamoxifen metabolism predicts drug concentrations and outcome in premenopausal patients with early breast cancer.
3. Hyperhomocysteinemia as a potential contributor of colorectal cancer development in inflammatory bowel diseases: a review.
4. Diversity of platelet function and genetic polymorphism in clopidogrel-treated Chinese patients
5. Effect of Proton Pump Inhibitors on the Serum Concentrations of the Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Citalopram, Escitalopram, and Sertraline.

Eventos científicos



Introducción

“Tonight, I’m launching a new Precision Medicine Initiative to bring us closer to curing diseases like cancer and diabetes — and to give all of us access to the personalized information we need to keep ourselves and our families healthier.”
— President Barack Obama, State of the Union Address, January 20, 2015-

Queremos comenzar este número de la Newsletter con las palabras pronunciadas por el presidente de los Estados Unidos de América el pasado 20 de Enero en el discurso del Estado de la Unión, donde adelantó una partida de

215 millones de dólares para impulsar lo que denominó “Precision Medicine” (Disponible en <http://www.whitehouse.gov/the-press-office/2015/01/30/fact-sheet-president-obama-s-precision-medicine-initiative>). Ellas resaltan el hecho de que los tratamientos médicos actuales y los que están en fase de desarrollo y aquellos que en un futuro los investigadores proporcionarán a la sociedad pasa necesariamente por la personalización de los mismos. La sociedad lo demanda, no podemos profesionalmente vivir alejados de ella. El New England Journal of Medicine de 30 de Enero de 2015 se hacía eco de estas palabras y la trascendencia de las mismas.

Especialidades como la oncología, la neurología o la cardiología entre otras deben garantizar el acceso de sus pacientes a la medicina personalizada. Estas herramientas relacionadas con la medicina predictiva y personalizada ya están siendo utilizadas en la **Unidad de Genética Médica –Farmacogenómica-** del Hospital Ruber Internacional.

Dr. Javier Sanz



Comentarios bibliográficos

Correlation analysis of peripheral DPYD gene polymorphism with 5-fluorouracil susceptibility and side effects in colon cancer patients.
Wenhui Sun, Chungen Yan, Shaochang Jia, Jianhua Hu
Int J Clin Exp Med. Dec 2014; 7(12): 5857-5861

El objetivo de este trabajo fue investigar la correlación de los polimorfismos del gen DPYD en línea germinal (célula no tumoral) con la susceptibilidad al 5-fluorouracilo (5-FU) así como los efectos secundarios en pacientes con cáncer de colon. El método seguido fue la extracción del ADN total de células mononucleares periféricas en 100 casos de pacientes con cáncer de colon. El análisis se realizó por PCR cuantitativa para analizar DPYD 14G1A, A1627G, T85C. Los resultados consistieron en que las mutaciones se detectaron con las siguientes frecuencias en 14G1A (tasa de mutación 14%), A1627G (tasa de mutación 11%) y T85C (tasa de mutación 17%). La tasa efectiva de 3 *loci* con el WT (el genotipo *estándar*) fue significativamente mayor que la de los alelos mutados ($P < 0,05$). Con respecto a los efectos secundarios como mielosupresión, síndrome mano-pie, diarrea y reacciones gastrointestinales, la incidencia en el tipo de mutación fue significativamente mayor que en el tipo WT ($P < 0,05$). La conclusión fue que el polimorfismo del gen DPYD juega un papel de guía en la predicción de la eficacia y la toxicidad de 5-FU y que puede utilizarse como un índice de referencia importante de esquema de administración individualizada 5-FU.



Tamoxifen metabolism predicts drug concentrations and outcome in premenopausal patients with early breast cancer.

P Saladores, T Mürdter, D Eccles, B Chowbay, NK Zgheib, S Winter, B Ganchev, B Eccles, S Gerty, A Tfyali,

JSL Lim, YS Yap, RCH Ng, NS Wong, R Dent, MZ Habbal, E Schaeffeler, M Eichelbaum, W Schroth, M Schwab and H Brauch. *The Pharmacogenomics Journal* (2015) 15, 84–94.

El tamoxifeno es un tratamiento estándar para el cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos en mujeres premenopáusicas.

Este fármaco requiere la conversión en sus metabolitos activos 4-hidroxitamoxifeno y endoxifeno, el cual muestra una afinidad por los receptores estrogénicos más de 100 veces superior al propio tamoxifeno y se ha visto que el gen CYP2D6 juega un papel relevante en la formación de endoxifeno en mujeres postmenopáusicas.

Las mujeres participantes estaban en tratamiento adyuvante con tamoxifeno y pertenecían a tres grupos étnicos: asiáticas (Instituto del Cáncer de Singapur), libanesas (Universidad Americana de Beirut) y caucásicas (University of Southampton en Reino Unido), en total se incluyeron 587 pacientes premenopáusicas de edad media 39 años. Se midió el tamoxifeno y sus metabolitos DM-Tam, (Z)-4-hidroxitamoxifeno ((Z)-4-OH-Tam), (Z)-endoxifeno, N-desmetiltamoxifeno (DM-Tam), N,N-Didesmetiltamoxifeno (DDM-Tam) and (Z)-norendoxifeno ((Z)-4-OH-DDM-Tam, de igual forma se analizaron los genotipos de los genes CYP3A5, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, en la línea germinal (células no tumorales del propio paciente).

Se comprobó que la formación de DM-Tam no depende del alelo *3 del gen CYP3A5 y de igual forma la combinación de los genes CYP2C9,

CYP2C19 y este CYP3A5 junto a factores no genéticos como la edad y el índice de masa corporal sólo contribuyen en un 2,8% del total de ratio DM-Tax/endoxifeno, mientras que el CYP2D6 significa el 53%.

El estudio muestra que la formación de endoxifeno en mujeres premenopáusicas depende del genotipo de CYP2D6, independientemente de su origen étnico. En el trabajo igualmente encontraron que la concentración baja de endoxifeno y la actividad disminuida del CYP2D6 predicen intervalos libres de enfermedad más cortos.



Hyperhomocysteinemia as a potential contributor of colorectal cancer development in inflammatory bowel diseases: A review.

Ammar Hassanzadeh Keshteli, Vickie E Baracos, Karen L Madsen.

***World J Gastroenterol* 2015 January 28; 21(4): 1081-1090**

Aunque el papel de la deficiencia de folatos en el aumento del riesgo de cáncer colorrectal en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) se ha visto en diferentes trabajos, en general, estos estudios de investigación han mostrado una tendencia hacia un mayor riesgo de cáncer colorrectal en asociación con EII y niveles elevados de homocisteína. Conocemos que determinados alelos en el gen MTHFR causan un incremento de los niveles de este aminoácido en sangre. Aunque, la mayoría de los estudios también han demostrado que el efecto de la hiperhomocisteinemia sobre la carcinogénesis se asocia con un bajo nivel de folatos y otras vitaminas del

Newsletter Enero-Marzo 2015

grupo B. El presente artículo revisa los mecanismos en los que la hiperhomocisteinemia puede contribuir a un mayor riesgo de cáncer colorrectal en pacientes con EII.



Diversity of platelet function and genetic polymorphism in clopidogrel-treated Chinese patients

Sun B, Li J, Dong M, Yang L, Wu C, Zhu L, Cong YL.

***Genet Mol Res.* 2015 Feb 13;14(1): 1434-42.**

Se investigó la correlación entre los polimorfismos genéticos de genes de enzimas del citocromo P450 y el resultado del tratamiento con clopidogrel en 118 pacientes con enfermedad coronaria tras una intervención coronaria percutánea en el Hospital General del EPL chino. Los pacientes fueron divididos en un grupo de eventos de recaída (IERG) y un grupo no IERG (NIERG), basado en la recaída dentro de los 6 meses tras la intervención coronaria percutánea. La isquemia se produjo en el 26,27% de los pacientes. Los resultados del tromboelastograma mostraron que en comparación con el NIERG, la relación de inhibición plaquetaria inducida por ADP en el IERG fue significativamente menor ($31,33 \pm 24,91\%$ vs $54,68 \pm 26,63\%$, $P < 0,05$). La relación de inhibición plaquetaria de los pacientes portadores de alelos con función alterada CYP3A5 * 3 ($41,98 \pm 29,33\%$ vs $52,89 \pm 26,49\%$), CYP2C19 * 2 ($43,15 \pm 27,97\%$ vs $55,89 \pm 26,71\%$), y P2Y12 * 1 ($38,74 \pm 24,36\%$ vs $52,19 \pm 28,58\%$) fue menor que los pacientes con los alelos de tipo salvaje. La

frecuencia de los eventos de recaída en pacientes con los alelos CYP3A5 * 3 y CYP2C19 * 2 fue significativamente mayor que los pacientes que portan el genotipo G / G; sin embargo, no hubo diferencia significativa entre los pacientes que llevan el genotipo T / T y C alelo de P2Y12 * 1.

En este estudio se aprecia que la coexistencia del polimorfismo *3 en el gen CYP3A5 y el *2 en el gen CYP2C19 (pero no el alelo *1 en el P2Y12) juegan un papel importante en la variabilidad del efecto terapéutico del clopidogrel.



Effect of Proton Pump Inhibitors on the Serum Concentrations of the Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Citalopram, Escitalopram, and Sertraline

Caroline Gjestad, MS(Pharm),
Andreas A. Westin, Eirik Skogvoll,
and Olav Spigset, MD.

Ther Drug Monit 2015;37:90–97

El efecto de la administración concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) en la concentración sérica de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) es más pronunciado con el omeprazol y el esomeprazol que el lansoprazol o el pantoprazol, y el escitalopram se ve afectado en mayor medida que lo son el citalopram y la sertralina. Cuando el omeprazol o el esomeprazol se utilizan en combinación con escitalopram, debe considerarse una reducción en la dosis del 50% en este último. Debemos recordar que los ISRS citalopram, escitalopram y sertralina

son todos metabolizados en fase I por el citocromo P-450, en concreto por la isoenzima CYP2C19. El citalopram, que es una mezcla racémica de S-citalopram y R-citalopram, se metaboliza predominantemente a N-desmetilcitalopram a través del CYP2C19. Y de igual forma el escitalopram se metaboliza para N-desmethylescitalopram a través de CYP2C19. La sertralina es metabolizada por el CYP2C19 a N-desmetilsertralina y cetona-sertralina, aunque otras enzimas, como CYP3A4 y CYP2B6, están implicadas igualmente.

Los IBP son ampliamente utilizados en el tratamiento de trastornos que cursan con un aumento en la secreción de ácido gástrico. Hay evidencias tanto en estudios *in vitro* como en seres humanos que estos fármacos inhiben la actividad de CYP2C19. Utilizando microsomas hepáticos, se han encontrado pequeñas diferencias en la capacidad inhibitoria entre el omeprazol y el esomeprazol, teniendo el lansoprazol menor potencia inhibitoria y parece que el pantoprazol no parece inhibir de forma significativa el CYP2C19.



Eventos profesionales

Simposio Internacional sobre avances en Medicina Predictiva y Personalizada

2-3 Abril Estambul. Turquía

