

## Noticias del I.M.P.

I.M.P. INSTITUTO DE MEDICINA PREDICTIVA en colaboración con AON y la Asociación Española de Especialistas en Medicina del Trabajo celebró el pasado mes de Octubre el **seminario** que bajo el título **Cáncer de mama: nuevas estrategias** en el que colaboraron profesionales de diversas instituciones como el Hospital Universitario Quirón Madrid, MD Andersen Cancer Center, Ntra. Sra. de la Paloma, el Hospital Universitario Clínico de San Carlos, Acciona, la Sociedad de Prevención Fremap, la AEEMT o el propio IMP Instituto de Medicina Predictiva, reunió a 130 médicos que pudieron debatir aspectos variados como la epidemiología de esta enfermedad, las diferentes enfermedades que con el mismo nombre esconden la necesidad de tratamientos y pronósticos distintos, la aplicación de las técnicas de imagen, las diferentes escenarios donde el consejo genético es de utilidad, o los perfiles farmacogenómicos que ayudan en la personalización e individualización de los diversos tratamientos.

El día 14 de Noviembre en el **Hospital 12 de Octubre** y dentro del **VII Congreso Nacional** de los Servicio de Prevención en el Ámbito Sanitario y dentro de las conferencias de interés general en relación con la Medicina Predictiva en la Salud Mental se impartió por el Dr. Sanz la conferencia **Utilidad de los polimorfismos genéticos en la biodisponibilidad de los fármacos psicotrópicos**, que ayudan a la personalización de los tratamientos en psiquiatría disminuyendo la probabilidad de aparición de reacciones adversas medicamentosas y mejorando su eficacia.

## Galería de imágenes

### Seminario sobre Cáncer de mama : nuevas estrategias



D. Pedro Tomey, Director General de AON durante la inauguración del seminario.



La Dra. González Cortijo, del Hospital Universitario Quirón en un momento de su intervención



El Dr. Sanz de IMP Instituto de Medicina Predictiva, durante su exposición

## Comentarios bibliográficos

**Clinical Pharmacogenetics  
Implementation Consortium Guidelines  
for Dihydropyrimidine Dehydrogenase  
Genotype and Fluoropyrimidine Dosing.  
KE Caudle, CF Thorn, TE Klein, JJ Swen, HL  
McLeod, RB Diasio and M Schwab.  
Clinical Pharmacology & Therapeutics vol  
94 n6, Dec 2013.**

En este mes de Diciembre han salido publicadas las guías del CPIC en relación con la dosificación de fluoropirimidinas y el genotipado de la dihidropirimidina deshidrogenasa.

En las mismas se relacionan los diferentes polimorfismos con los fenotipos más habituales en relación a la actividad enzimática: alta actividad de DPD (\*1/\*1), intermedia (\*1/\*2A; \*1/\*13; o \*1/rs67376798) o deficiencia en DPD \*2A/\*2A; 13/\*13; o rs67376798/rs67376798) y de la misma forma las recomendaciones de la dosis en función de los diferentes genotipos.

**Pharmacogenomics as a risk mitigation strategy for chemotherapeutic cardiotoxicity. Jensen B.C. and McLeod H.L. Pharmacogenomics 2013, 14 82): 205-213. .**

El daño al corazón puede ser el resultado de agentes quimioterapéuticos tradicionales como son la doxorubicina o nuevos fármacos diana como el trastuzumab.

Esta cardiotoxicidad puede ser potencialmente peligrosa para la vida y hace necesario el limitar o suspender un tratamiento que de otro modo es eficaz contra el cáncer. Las estrategias clínicas se

centran más en la vigilancia que en la prevención, conociendo que no existen tratamientos específicos para este efecto adverso. Los modelos actuales para predecir de forma prospectiva el riesgo de cardiotoxicidad por la quimioterapia son limitados.

La cardiotoxicidad puede ocurrir idiosincrásicamente en pacientes sin factores de riesgo demográficos obvios, lo que sugiere una susceptibilidad determinada genéticamente, y los estudios de genes candidatos han identificado un número limitado de variantes que aumentan el riesgo.

Un estudio de pequeño tamaño asoció el polimorfismo Ile655Val en el ErbB2 a una mayor predisposición a la cardiotoxicidad en pacientes tratados con trastuzumab. Recientemente Visscger et al dentro de la Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety Consortium, estudiando 2.977 SNPs en 220 genes que desempeñaban papeles en la biotransformación de fármacos, con una población consistente en niños que recibieron antraciclinas por tumores malignos y desarrollaron cardiotoxicidad durante los 5 años de seguimiento, observaron que una variación en el SLC28A3 confería cierta protección frente a este efecto adverso inducido por doxorubicina y de igual forma determinadas variantes alélicas en los genes ABCB1, ABCB4 y ABCC1.

En base a los resultados los autores desarrollaron una herramienta multigénica para la estratificación del riesgo. El valor predictivo positivo para los pacientes de alto riesgo fue del 75% y el valor predictivo negativo para los de bajo riesgo fue del 96%.

**Polymorphisms of GSTP1, ERCC2 and TS-3'UTR are associated with the clinical outcome of mFOLFOX6 in colorectal cancer patients. Kumamoto K, Ishibashi K,**

**Okada N, Tajima Y, Kuwabara K, Kumagal ,  
Baba H, Haga N and Ishida H. Oncology  
letters 2013, 6:648-654.**

El objetivo del presente estudio fue examinar si los polimorfismos en los genes del metabolismo de drogas tienen un impacto clínico en los pacientes tratados con 5-fluorouracilo (FU) / oxaliplatino por presentar un cáncer colorrectal metastásico (CCRM). En total, 63 pacientes con CCRM fueron reclutados y tratados con una pauta de FOLFOX6 modificado (mFOLFOX6) como quimioterapia de primera línea.

En el estudio se analizaron los polimorfismos en cinco genes que intervienen en el metabolismo de fármacos (Timidilato sintetasa, metil-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR Ala677Val), glutatiónS transferasa  $\pi$  (GSTP1 Ile105Val), GST  $\theta$ 1 (delección de GSTT1), GST  $\mu$ 1 (GSTM1 delección) y dos genes que juegan un papel en la reparación del ADN.

Se evaluaron la correlación entre estos polimorfismos y los resultados clínicos, que incluyeron la respuesta al tratamiento, la supervivencia libre de progresión de la enfermedad (SLP), supervivencia global (SG) y la incidencia de la neuropatía periférica. Los pacientes con el genotipo GSTP1-105 A / A tuvieron una respuesta deficiente al tratamiento mFOLFOX6 en comparación con aquellos con genotipos en el GSTP1-105 A / G y G / G (P = 0,01). Cuando se analizaron los genotipos de ERCC2 se encontró que la mediana de la SLP de pacientes con los alelos ERCC2-751 A / A tendía a ser más larga que la de los pacientes con el genotipo ERCC2-751 A / C (p = 0,05). Los pacientes con el genotipo TS-3'-UTR -6/-6 tenían una SG significativamente mayor en comparación con pacientes con otros genotipos (P = 0,003).

Se encontró una asociación estadísticamente significativa aplicando un análisis de regresión logística múltiple entre la incidencia de neuropatía periférica superior a un grado 2 y los genotipos de GSTP1-105 (P = 0,03) y GSTM1 (P = 0,02). Los resultados demostraron que los polimorfismos en GSTP1-105, ERCC2-751 y la 3'-UTR de TS pueden ser predictores estadísticamente significativos del resultado clínico. Los genotipos GSTP1-105 y GSTM1 pueden ser marcadores útiles de la neuropatía periférica severa en pacientes con CCRM tratados con 5-FU/oxaliplatino como quimioterapia de primera línea.

**Genotype- and Phenotype-Directed  
Personalization of Antiplatelet Treatment  
in Patients with Non-ST Elevation Acute  
Coronary Syndromes Undergoing  
Coronary Stenting.**

**Sung Gyun Ahn, Junghan Yoon, Juwon Kim, , Young Uh, Kyung Min Kim, Ji Hyun Lee, Jun-Won Lee, Young Jin Youn, Min-Soo Ahn, Jang-Young Kim, Byung-Su Yoo, Seung-Hwan Lee, Seung-Jea Tahk, and Kyung-Hoon Choe.**

**Korean Circulation Journal 2013, 43.8.541.**

Se analizó la efectividad de la individualización del tratamiento con bloqueadores del receptor de la P2Y<sub>12</sub> en función del fenotipo-genotipo sobre la disminución de la HOPR (high on-treatment platelet reactivity).

A 65 pacientes que se les sometió a una intervención coronaria percutánea por un síndrome coronario agudo sin elevación del ST fueron asignados aleatoriamente al grupo de "genotipo" o "fenotipo". A todos se les determinaron los alelos \*2,\*3 y \*17 utilizando Verigene CLO (Nanosphere, Northbrook, IL, USA), la reacción de la P2Y<sub>12</sub>, se midió utilizando el sistema

VerifyNow P2Y<sub>12</sub> (Accumetrics, San Diego, CA, USA). A 21 pacientes que presentaban el alelo \*2 o \*3 en el CYP2C19 (65,6%) y 11 pacientes con un HOPR (definido por un valor de PRU igual o superior a 230) se les administró 90 mgr de ticagrelor dos veces al día, a los genotipos que no portaban los alelos anteriormente citados o sin presencia de HOPR se les administró clopidogrel 75 mgr diariamente. El criterio principal de evaluación fue el porcentaje de pacientes con HOPR tras 30 días de tratamiento.

En ambos grupos se consiguió un descenso del PRU; en el grupo donde se utilizó el perfil farmacogenómico disminuyó de 242 ±83 vs 109±90, p <0,001 y en el grupo tratado en función del fenotipo fue de 216±74 vs 131±79. El estudio concluye que la terapia antiagregante plaquetaria utilizando conceptos “a medida” o individualizados puede ser efectiva en el descenso de pacientes con HOPR.

HLA-B\*15:02 y las recomendaciones terapéuticas a seguir en función de la presencia tanto en heterocigosis como en homocigosis de este alelo o por el contrario ante la ausencia del mismo, junto al grado de recomendación.

## Clinical Implementation      Pharmacogenetics

### Consortium Guidelines for HLA-B Genotype and Carbamazepine Dosing.

SG Leckband, JR Kelsoe, HM Dunnenberger, AL George Jr, E Tran, R Berger, DJ Müller, M Whirl-Carrillo, KE Caudle and M Pirmohamed.

Clinical Pharmacology & Therapeutics, vol 94 n 3, Sept 2013

El pasado mes de septiembre han sido publicadas por el CPIC las guías en relación al uso de carmazepina con el genotipado para identificar los alelos del HLA-B que predisponen a desarrollar el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrolisis epidérmica tóxica (TEN). El propósito de estas guías es proporcionar información y recomendaciones relacionadas con la utilización de este fármaco cuando se dispone de la determinación del genotipo

