

Introducción

En esta Newsletter son de especial consideración dos meta análisis efectuados y en ambos casos relacionados con el cáncer de mama. En el primero, realizado por el International Tamoxifen Pharmacogenomics Consortium y que ha sido publicado este mes de Febrero y en donde se analiza la importancia de conocer el genotipado del CYP2D6 en mujeres con cáncer de mama, especialmente aquellas que son postmenopáusicas y que van a recibir tratamiento con tamoxifeno. Dentro de esta misma enfermedad se analiza de igual forma el meta análisis llevado a cabo por el hospital universitario de Guangxi en la República Popular de China en donde han analizado estudios no sólo de ese país sino también de Singapur y Taiwan y en donde se aprecia un incremento del riesgo de presentar esta enfermedad en mujeres portadoras de el polimorfismo C677T del gen MTHFR.

Javier Sanz

Comentarios Bibliográficos

CYP2D6 Genotype and Adjuvant Tamoxifen: Meta-Analysis of Heterogeneous Study Populations MA Province, MP Goetz, H Brauch, DA Flockhart, JM Hebert, R Whaley et al; on behalf of the International Tamoxifen Pharmacogenomics Consortium. Clinical Pharmacology & Therapeutics Vol 95 N 2 | Feb 2014.

El International Tamoxifen Pharmacogenomics Consortium ha llevado a cabo un meta análisis que recaba datos de 4.973

pacientes tratadas con tamoxifeno en 12 centros en todo el mundo correspondientes a 9 países diferentes. Cuando se utilizan estrictos requisitos de inclusión como son mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama con receptores estrogénicos recibiendo 20 mgr diarios de tamoxifeno durante 5 años, comprueba que las metabolizadoras lentas del CYP2D6 se relacionan con un período libre de enfermedad invasiva (IDFS) más corto. Refiriendo que cuando se utilizan estrictos criterios de inclusión el CYP2D6 es un fuerte predictor de IDFS ($p=0,0009$). Para el meta-análisis se establecieron 3 grupos, el denominado grupo de criterio 1, el más restrictivo de todos, en este se incluían mujeres postmenopáusicas (referidas por el ensayo clínico NCTG 89-30-52) con cáncer de mama infiltrante no metastásico con receptores estrogénicos positivos resecado quirúrgicamente que recibieron monoterapia con tamoxifeno durante 5 años y fueron revisadas de sus recidivas al menos anualmente por un período de 5 años, requiriendo además haber determinado al menos el alelo *4 del CYP2D6. El criterio 2 incluían los criterios del 1 pero participaban mujeres pre y postmenopáusicas independientemente de la duración con la terapia de tamoxifeno y en el grupo 3 participaban pacientes sin ningún criterio de exclusión por pérdida de datos o datos inconsistentes (de hecho en este tercer grupo había mujeres con RE negativos (3,2%) o desconocido (2,1%), frente al grupo 1 mucho más preciso donde el 100% de las mujeres participantes tenían RE +.

Refiere el estudio que si se siguen criterios estrictos de inclusión por genotipado y clínicos, la mujer que recibe tamoxifeno y es metabolizadora lenta del CYP2D6 tiene un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad.

Targeted treatments in advanced renal cell carcinoma: focus on axitinib. Verzoni E, Grassi P et al. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 2014;7 107–116.

El carcinoma de células renales supone casi el 85% de todos los cánceres que asientan en el riñón. Más de 120.000 casos suceden anualmente en los Estados Unidos y Europa. Los medicamentos antiangiogénicos están desarrollándose de forma cada vez más rápida. El axitinib es un inhibidor del receptor de crecimiento endotelial vascular de tercera generación. En un estudio de fase III de pacientes tratados con este fármaco logró una supervivencia libre de progresión superior al sorafenib. Esta revisión se centra en la farmacología, farmacocinética y actividad clínica de esta molécula. Dentro de los responsables de la absorción del axitinib se encuentran los genes de transporte ABCB1/MDR1y BCRP/ABCG2. De igual forma interviene en su metabolismo los genes que codifican las enzimas del citocromo P450, mayoritariamente por el CYP3A4 y en menor proporción por el CYP1A2 y el CYP2C19 y por glucuronidación. Los inhibidores del CYP3A4 como el ketoconazol producen incremento en el pico de la concentración en plasma de 1,5 veces y la AUC en 2. En el otro lado, en un estudio en fase I, la rifampicina un potente inductor del sistema CYP disminuyó los picos plasmáticos y la AUC en un 71% y un 79% respectivamente. La glucuronidación ocurre a través del UGT1A1, y a pesar de que los pacientes homocigotos para el alelo *28 pueden tener incrementado la exposición a este fármaco al igual que sucede con el irinotecan, en un grupo pequeño no se ha visto que sea necesario modificar la dosis de axitinib.

Genetic Variants in C5 and Poor Response

to Eculizumab. Jun-ichi Nishimura, Masaki Yamamoto, Shin Hayashi, Kazuma Ohyashiki, Kiyoshi Ando, Andres L. Brodsky et al. *N Engl J Med* 2014; 370:632–9.

El Eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido a la proteína del complemento C5, siendo empleado en la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). De 345 pacientes japoneses con HPN que habían recibido este fármaco 11 de ellos tuvieron una mala respuesta, los 11 presentaban una mutación en heterocigosis en el gen que codifica el C5 con una prevalencia (3,2%) similar a la de población sana general japonesa (3,5%). La mutación c2654G→A predice el polimorfismo Arg885His y la mala respuesta al tratamiento con este anticuerpo.

Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and breast cancer risk in Chinese population: a meta-analysis of 22 case-control studies. Hongjie L, Yulan Y., Taijie L., Ruolin L., Meng L., Shan L. and Xue Q. *Tumor Biol.* (2014) 35:1695–1701.

La asociación entre el riesgo de cáncer de mama en población china y los polimorfismos del gen que codifica la metileno tetrahidrofolato reductasa ha sido ampliamente investigado pero los resultados han sido inconsistentes, para intentar clarificar esta situación se ha desarrollado este meta análisis, donde se analizaron 22 estudios con 6103 casos y 7913 controles, 13 estudios con 3273 casos y 4419 controles para el polimorfismo C677T (rs1801133, Ala222Val) y 9 estudios con 2830 casos y 3494 controles para el polimorfismo A1298C (rs1801131, GLu429Ala). En relación con este último no se evidenció ninguna asociación, sin embargo en el caso del C677T se encontró una OR de 1,12 en T vs C, de 1,35 en TT vs

CC y de 1,37 en TT vs CC/CT. En definitiva se ha encontrado asociación en población china, estadísticamente significativa entre el polimorfismo C677T y el riesgo de presentar cáncer de mama.

Variant GADL1 and Response to Lithium Therapy in Bipolar I Disorder C.-H. Chen, C.-S. Lee, M.-T.M. Lee, W.-C. Ouyang, Chiao-Chicy Chen, M.-Y. Chong, J.-Y. Wu, et al. for the Taiwan Bipolar Consortium. N Engl J Med 370;2 January 9, 2014.

El litio es un opción de primera línea como tratamiento de mantenimiento para prevenir las recaídas de la manía y la depresión en el trastorno bipolar. En este estudio se seleccionaron subgrupos de una muestra de 1761 pacientes de ascendencia china con trastorno bipolar I evaluando la respuesta al tratamiento con litio mediante la escala Alda y en concreto en un

subgrupo de 294 pacientes se realizó un GWAS. Posteriormente se comprobó en dos subgrupos de 94 pacientes cada uno, el primero con respuesta al litio y el segundo que no respondían al tratamiento, observado en el gen GADL1 dos SNPs (rs17026688 y rs17026651) evidenciando que estas variaciones están asociadas con la repuesta o no al tratamiento con esta sustancia.



Índice de artículos con referencias publicadas en anteriores Newsletters

-
- ✓ **Implementation Consortium (CPIC) guidelines for cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype and codeine therapy: 2014 Update** Kristine R. Crews, Andrea Gaedigk, Henry M. Dunnenberger, J. Steve Leeder, Teri E. Klein, Kelly E. Caudle, Cyrine E. Haidar, Danny D. Shen, John T. Callaghan, Senthilkumar Sadhasivam, Cynthia A. Prows, Evan D. Kharasch, Todd C. Skaar, Clinical Pharmacogenetics, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* accepted article preview online 23 January 2014; doi:10.1038/clpt.2013.254.
 - ✓ **Association of single nucleotide polymorphisms in MTHFR and ABCG2 with the different efficacy of first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer.** Jing Zhao, Wenhua Li, Dan Zhu, Qihe Yu, Zhe Zhang, Menghong Sun, Sanjun Cai, Wen Zhang. *Med Oncol* (2014) 31:802.
 - ✓ **Pharmacogenomic characterization of gemcitabine response – a framework for data integration to enable personalized medicine.** Michael Harris, Krithika Bhuvaneshwara, Thanemozhi Natarajana, Laura Sheahana, Difei Wang, Mahlet G. Tadessed, Ira Shoulson, Ross Filicef, Kenneth Steadman, Michael J. Pishvaian, Subha Madhavana and John Deeken *Pharmacogenetics and Genomics* 2014, 24:81–93.
 - ✓ **Clinical Pharmacokinetics of Clopidogrel and Its Metabolites in Patients with Cardiovascular Diseases.** Marta Karazniewicz-Łada, Dorota Danielak, Paweł Burchardt, Łukasz Kruszyna, Anna Komosa, Maciej Lesiak, Franciszek Główska. *Clin Pharmacokinet* (2014) 53:155–164.

- ✓ **Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathology and risk factors for hypercoagulability** Danuta Owczarek, Dorota Cibor, Mikołaj K Głowacki, Tomasz Rodacki, Tomasz Mach. World J Gastroenterol 2014 January 7; 20(1): 53-63.
- ✓ **Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Rivaroxaban** Wolfgang Mueck, Jan Stampfuss, Dagmar Kubitzka, Michael Becka Clin Pharmacokinet (2014) 53:1–16
- ✓ **Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2013 Update.** Scott SA, et al. Clinical pharmacology & Therapeutics. Vol 94 n°3. September 2013.
- ✓ **Functional Polymorphisms in the CYP2C19 Gene Contribute to Digestive System Cancer Risk: Evidence from 11,042 Subjects.** Zhou B, Song Z, Qian M, Li L, Gong J, et al PLoS ONE 8(7): e66865. 2013. doi:10.1371/journal.pone.0066865-
- ✓ **Association of CYP3A4/5, ABCB1 and ABCC2 polymorphisms and clinical outcomes of Thai breast cancer patients treated with tamoxifen** Sensorn I, Sirachainan E, Chamnanphon M, Pasomsub E, Trachu N, Supavilai P, Sukasem C, Pinthong D Pharmgenomics Pers Med.2013 Aug 26;6:93-8.
- ✓ **CYP2C19 Phenotype, Stent Thrombosis, Myocardial Infarction, and Mortality in Patients with Coronary Stent Placement in a Chinese Population** Xiang Xie1, Yi-Tong Ma1, Yi-Ning Yang, Xiao-Mei Li, Xiang Ma1, Zhen-Yan Fu, Ying-Ying Zheng, Bang-Dang Chen, Fen Liu PLoS ONE 8(3): e59344. doi:10.1371/journal.pone. 0059344.
- ✓ **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.
- ✓ **Pharmacogenomics as a risk mitigation strategy for chemotherapeutic cardiotoxicity.** Jensen B.C. and McLeod H.L. Pharmacogenomics 2013, 14 82): 205-213.
- ✓ **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.
- ✓ **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.
- ✓ **Clinical Pharmacogenetics Implementation 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.