

Farmacogenètica: polimorfismes i quimioteràpia en leucèmia limfoblàstica aguda

Anna Garriga Font, Grau en Genètica, Facultat de Biociències. Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra.



1. Introducció

La quimioteràpia en pacients amb **leucèmia limfoblàstica aguda (ALL)** consisteix en un grup reduït de fàrmacs amb un alt perfil de toxicitat administrats en dosis altes i amb poca especificitat que generen toxicitat en els pacients. La **farmacogenètica** és clau en la recerca en la **toxicitat** induïda per quimioteràpia: s'han identificat una sèrie de polimorfismes genètics que juguen un paper important en la farmacocinètica i farmacodinàmica d'aquests fàrmacs. **Polimorfismes** en gens implicats en el metabolisme, activitat i transport de fàrmacs de quimioteràpia àmpliament usats en ALL estan associats a la resposta dels pacients als fàrmacs i poden augmentar o disminuir els efectes adversos en funció del tipus de resposta.

3. Què és la leucèmia?

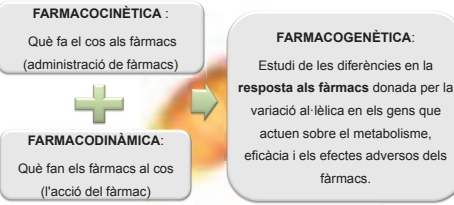
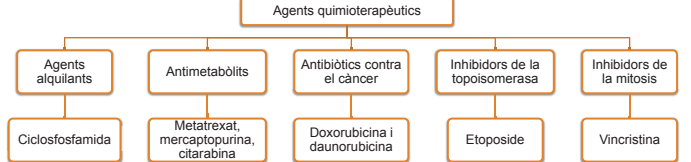
La leucèmia limfoblàstica aguda és una neoplàsia hematològica que afecta a les cèl·lules sanguínies i s'origina a la medul·la òssia, on es dona l'hematopoesis i pot propagar-se pel torrent sanguini i ganglis limfàtics cap a altres parts del cos. És el resultat d'un procés o processos malignes que es donen en precursors hematopoïètics i que resulten en una proliferació descontrolada i sense diferenciació d'aquests precursors. És el càncer més comú en nens i la segona causa de mort en nens més joves de 15 anys. El pic d'incidència gran es dona entre els 2 i 10 anys.

2. Objectius i metodologia

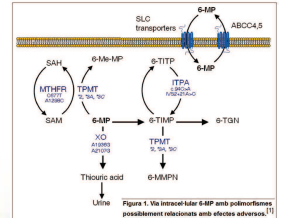
A través d'una cerca bibliogràfica es pretén entendre com afecta la variabilitat genètica en la toxicitat induïda pels fàrmacs, determinar els polimorfismes de tipus SNPs que condicionen la resposta al tractament i veure els efectes adversos de la quimioteràpia.

4. Quimioteràpia

La quimioteràpia en càncer és l'ús de fàrmacs aplicats pel tractament del càncer amb l'objectiu de curar, controlar i pal·liar el càncer. La quimioteràpia pot ser **anti-neoplàstica** (contra el càncer) o **citotòxica** (destrueix les cèl·lules). Els medicaments no poden diferenciar entre cèl·lules en reproducció dels teixits normals i les cèl·lules tumorals, fet que implica l'aparició d'efectes secundaris com dany a cèl·lules no tumorals.



Gene	Polymorphism	Drug affected; main effect	Reference
ABCB1	C3435T, G2677T/A, C1236T	MTX; Less common toxicity-related dose reduction	Gurney et al. (2007)
CYP2B6	*2A, *4	CFD; Hemorrhagic cystitis, oral mucositis	Rocha et al. (2009)
DCK	Several SNPs	Ara-C; higher susceptibility to drug effects	Hartford et al. (2009)
DHFR	19-bp deletion	MTX; hepatotoxicity	Cheng et al. (2009)
GRIA1	Several SNPs	ASP; higher risk of hypersensitivity	Chen et al. (2010)
ITPA	c.94C > A	6-MP; fever, hepatotoxicity	Stocco et al. (2009), Wan Rossalina et al. (2011)
ITPA	IVS +21A > C	6-MP; higher risk of myelotoxicity	Hawwa et al. (2008)
MTHFR	C677T	MTX; neurotoxicity, hepatotoxicity, myelosuppression	Strunk et al. (2003), Mahadeo et al. (2010), D'Angelo et al. (2011), Yang et al. (2012)
MTHFR	A1298C	MTX; hematological toxicity	Kantar et al. (2009)
MTRR	A66G	MTX, oral mucositis	Huang et al. (2008)
RFC1	G-80A	MTX, overall toxicity	Shimasaki et al. (2006), Imanishi et al. (2007)
TPMT	*2, *3A, *3C	6-MP; Acute hematopoietic toxic effects	McLeod et al. (1999), Weinshilboum (2001), Pui et al. (2004)



5. Farmacogenètica, polimorfismes genètics i resposta a quimioteràpia

Els polimorfismes genètics juguen un paper important en la farmacocinètica i farmacodinàmica dels fàrmacs que conformen el tractament per ALL. Polimorfismes en gens que codifiquen per enzims metabolitzadors, transportadors o dianes dels fàrmacs estan associats a la resposta dels pacients als fàrmacs i poden augmentar o disminuir els efectes adversos. S'han identificat una sèrie de SNPs associats amb la resposta als principals fàrmacs per ALL (Taula 1).

L-ASPARAGINASA

El gen **GRIA1** està implicat en hipersensibilitat del fàrmac: es van trobar **5 SNPs** associats a hipersensibilitat (rs4958351, rs10070447, rs6890057, rs4958676 i rs6889909). La hipersensibilitat atenuaria l'activitat enzimàtica de L-asparaginasa.

Repetició en tàndem de 14pb (CNV) del gen **ASNS** comporta una elevada expressió de ASNS que confereix més resistència al fàrmac. Dos polimorfismes a **ASS1** (G1343T i G34T) i un a **AFT5** (T1562C) contribueixen a l'expressió de ASNS i estarien associats a major resistència.

ANTIBIÒTICS CITOTÒXICS

Polimorfismes en **ABCB1** (G2677T/A i C3435T) i **SLC22A16** (A146G, T312C, i T755C) mostren un increment dels nivells d'exposició al fàrmac que causarien una alta incidència als efectes adversos.

ETOPOSIDE

Els enzims DCK i CDA formen part de la via de metabolització del fàrmac activant-lo i desaminant-lo. Polimorfisme **A79C** del gen **CDA** dona baixa activitat de l'enzim → disminueix la taxa metabòlica de Ara-C i l'individu portador d'aquesta variant és menys sensible a Ara-C. La variant **A70G** (Ile24Val) de **DCK** confereix més sensibilitat.

CITARABINA

Es van estudiar polimorfismes en involucrats en la seva farmacocinètica: ABCB1, CYP3A4, CYP3A5, MDR1, GSTP1, UGT1A1 i VDR. Alteracions en aquests gens tindrien efectes en les concentracions del fàrmac: al·lèls **CYP3A5*3** i **GSTP1 Ile/Ile** tindrien menys capacitat d'eliminació del fàrmac.

METOTREXÀ (MTX)

Es van trobar polimorfismes relacionats amb enzims de la via del folat i amb enzims i transportadors de MTX: RFC1, ABC transportadors, MTX, FGPS, MTHFR, SHMT1, MS, i MTRR.

- MTHFR** SNPs C677T i A1298C → incrementen la toxicitat per MTX
- El SNP A66G del gen **MTRR** → relacionat amb l'increment de toxicitat en nens amb ALL tractats amb altes dosis de MTX.
- Polimorfisme G-80 en **RFC1** incrementa els nivells intracel·lulars de MTX i per tant més toxicitat.
- Certs polimorfismes en els **transportadors ABC** podrien produir l'acumulació de MTX provocant així neurotoxicitat.

TIOPURINES: Mercaptopurines

L'enzim clau del metabolisme de 6-MP és **TPMT**. S'han identificat 17 al·lèls, tres d'aquests associats a una disminució de l'activitat de l'enzim:

- TPMT*2 : SNP 238G>C
- TPMT*3A : 460G>A i 719A>G
- TPMT*3C : transició 719A>G

SNPs a **ITPA** i **MTHFR** s'han vist en pacients amb baixa activitat de TPMT.

CICLOFOSFAMIDA

És activada principalment per l'enzim **CYP2A6**. Identificades 3 variants al·lèliques associades a increment de l'activitat de l'enzim → major toxicitat:

- CYP2B6*6 (G516T)
- CYP2B6*2 i CYP2B6*4

IMATINIB

Els al·lèls **CYP2D6*4** i **ABCG2 421A**: reducció de la capacitat d'eliminació del fàrmac → efectes adversos. En pacients portadors del genotip TT per les 3 posicions claus del gen **ABCB1** (1236, 2677, 3435) la taxa d'eliminació del fàrmac és més elevada i la toxicitat relacionada amb la dosis es veu reduïda.

VINCISTINA

El gen **CYP3A5** contribueix entre un 55-95% del metabolisme de la vincristine. S'han estudiat 2 SNPs comuns però no s'han trobat resultats significatius entre els polimorfismes i la neurotoxicitat lligada a la dosis: **CYP3A5*3** i **ABCB1** C3435T i G2677T

3. Conclusions

- ✓ Al finalitzar aquesta cerca, s'ha pogut evidenciar la importància dels polimorfismes genètics en els gens relacionats amb el metabolisme dels fàrmacs: canvis en l'activitat dels enzims poden conferir des de resistència als fàrmacs fins a un increment de la toxicitat.
- ✓ Podem concloure que els polimorfismes genètics tenen un clar i important paper en la disposició dels fàrmacs i els seus efectes en pacients amb ALL, tot i així, els estudis no mostren resultats massa clars ni tampoc significatius, i actualment només s'aplica la farmacogenètica en clínica amb el gen **TPMT**.
- ✓ L'ús de la farmacogenètica permetria millorar l'eficàcia dels fàrmacs i disminuir la toxicitat de la quimioteràpia a partir del desenvolupament d'estratègies per personalitzar la teràpia a cada pacient segons les variants genètiques presentades.

Referències

- Gervasoni, G., & Vagace, J. M. (2012). Impact of genetic polymorphisms on chemotherapy toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. Frontiers in Genetics, 3(November), 249. doi:10.3389/fgene.2012.00249
- Cheok, M. H., Pottier, N., Kager, L., & Evans, W. E. (2009). Pharmacogenetics in Acute Lymphoblastic Leukemia. Seminars in Hematology, 46, 39-51. doi:10.1053/j.seminhematol.2008.09.002
- Prado Vizcaíno, Y., et al. (2011). Farmacogenètica aplicada al tratamiento de la leucemia linfocito aguda. Rev. Cuba. Hematol. Inmunol. Hemoter.