

Sección: Artículos de revisión bibliográfica

Farmacogenética en el tratamiento oncológico

Autor: Gloria Susana Salazar Ramos

Correo electrónico: gloriass.salazars@udlap.mx

Estudiante de la Licenciatura en Ciencias Farmacéuticas. UDLA, Puebla

Con las investigaciones derivadas del Proyecto del Genoma Humano se ha visto favorecido el desarrollo de farmacoterapias más personalizadas. La Farmacogenética se ha desarrollado a grandes pasos en los últimos años tratando de conocer los mecanismos que expliquen las bases genéticas de cada individuo y su respuesta hacia ciertos fármacos. La eficacia clínica y toxicidad de los fármacos utilizados en los tratamientos oncológicos es muy impredecible; por lo que el tener un mayor conocimiento de las enfermedades a nivel celular y molecular dará la posibilidad de predecir qué terapias farmacológicas son más eficientes y adecuadas para un determinado paciente, disminuyendo así los efectos adversos que son típicos de dichos tratamientos.

INTRODUCCIÓN

La Farmacogenética es la ciencia que estudia la influencia que tienen las bases genéticas, es decir los genes, de un individuo en respuesta hacia los fármacos; analiza la importancia de la herencia en la determinación de la eficacia y toxicidad de los fármacos en humanos, además proporciona alternativas al médico para recetar terapias más personalizadas.¹

Desde hace más de 50 años, se han identificado deficiencias en las enzimas que ocasionan efectos adversos y que pueden ser heredadas; estos efectos adversos se habían identificado con métodos peligrosos al paciente de prueba y error. Tras muchos años de investigaciones, el Proyecto del Genoma Humano, nos permite conocer y

relacionar la variabilidad genotípica y fenotípica; con lo cual se podrá identificar a personas que sean propensas a presentar efectos adversos a fármacos sin utilizar métodos peligrosos para la persona.²

La promesa más importante que ofrece la Farmacogenética es la de crear fármacos específicos para patologías específicas; no obstante, para la creación de dichos fármacos se presentan varios problemas éticos, como la discriminación y la distribución desigual de los beneficios, así como el surgimiento de múltiples conflictos de interés entre los investigadores y la industria farmacéutica.

Actualmente, se están haciendo estudios sobre los polimorfismos en nucleótidos individuales (SNP), los cuales se dice están asociados a la sensibilidad y resistencia de ciertos compuestos químicos. Se espera que una vez

identificados estos SNP se puedan relacionar determinados efectos de algunos fármacos con éstos.²

Los adelantos científicos que se han obtenido de investigaciones de la Farmacogenética, no sólo ofrecen beneficios económicos sino también benefician a los sistemas nacionales de salud; solamente en los EUA se detectan al año unos 100,000 efectos adversos, los cuales llevan a que aproximadamente 2.2 millones de pacientes desarrollen patologías serias o fatales.

Se considera que la mayoría de los efectos adversos se deben en parte al tipo de empaquetamiento de los fármacos, ya que en la mayoría de los casos vienen en una dosis preestablecida, la cual se basó en las necesidades de la media poblacional.²

DESARROLLO

En últimas fechas se han observado muchos casos en donde la insuficiencia terapéutica y la toxicidad son características. Se sabe que debido a las enzimas metabolizadoras de fármacos, éstos adquieren la característica de sustratos inhibidores o inductores de enzimas. La variabilidad enzimática cambia los individuos; sin embargo, actualmente esta variabilidad se determina analizando el ADN por 2 métodos: con la amplificación enzimática del ADN por la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) y con la restricción del ADN genómico por los Fragmentos de Restricción de Longitud Polimórfica (RFLP). Estos métodos permiten conocer las variaciones genéticas heredadas de las diferentes razas, las cuales también pueden ser influenciadas por los estilos de vida y algunos factores ambientales.³

Diversos estudios arrojan datos alarmantes acerca de las reacciones adversas, al mencionarse que aproximadamente 2.2 millones de personas son hospitalizadas al año debido a que sufren efectos adversos crónicos y/o mortales de fármacos que han sido prescritos y administrados de manera adecuada, razón por la cual los costos hospitalarios han ido en aumento en los últimos años.

Cuando se administra un fármaco, se lleva a cabo un proceso LADME, en el cual éste se absorbe y distribuye a sus sitios diana, en los cuales interactúa con receptores y enzimas, para luego metabolizarse y excretarse; en cada paso del proceso, podría existir variabilidad genética que lleve a diferentes resultados clínicos, pero de todas maneras es importante recalcar que no todas las variaciones a los efectos de un fármaco están ligadas a nivel genético, ya que la edad, sexo, patologías concomitantes y la interacciones farmacológicas ejercen variabilidades farmacológicas.⁴

El diagnóstico molecular de la variabilidad genética ha tomado gran importancia, ya que ayudará tanto a médicos como farmacéuticos en la prescripción de tratamientos y dosis más específicas. Las aplicaciones más claras de este tipo de diagnóstico serán en enfermedades crónicas con largos periodos de tratamiento, en terapias costosas y largas, en tratamientos que no tengan su eficacia comprobada, en enfermedades como la osteoporosis, el cáncer y las neurodegenerativas.⁴

Tan grande se ha convertido el diagnóstico genético, que en muchos gobiernos las autoridades sanitarias comienzan a considerar como no ético, la

no realización de este tipo de pruebas, ya que se podrían provocar efectos adversos previsibles.

La Farmacogenética en los tratamientos oncológicos, ha tomado mucha fuerza en los últimos años, debido a la reducida tolerancia hacia la quimioterapia y todos los efectos adversos que conlleva este tratamiento. Un mejoramiento en los tratamientos oncológicos no sólo aumentaría la supervivencia de los pacientes, sino que haría más llevadero este tipo de terapias.⁴

De los problemas más grandes de los agentes antineoplásicos son las diferencias en la biodisponibilidad de los fármacos, ya que muchos poseen un margen terapéutico estrecho, muchos se metabolizan a su forma activa con enzimas que tiene polimorfismos genéticos, sus formas activas son altamente tóxicas, y las tasas de respuesta apenas si superan el 50% en los pacientes tratados.⁵

El establecimiento de un tratamiento base en la oncología es muy difícil debido a la gran cantidad de combinaciones existentes entre los fármacos anticancerígenos. Para individualizar los tratamientos, la Farmacogenética deberá mejorar sus técnicas para así poder desarrollar tratamientos genéticamente individualizados para así potencia los efectos de los fármacos y también restringir el número de efectos adversos.⁶

En la Oncología, el conocer los polimorfismos genéticos llevará a una revolución en cuanto al uso de fármacos citotóxicos, ya que se tendrá la suficiente información para saber que tipo de efectos, tanto buenos como malos, va a tener ese fármaco en el paciente.

Entre los estudios que se han llevado a cabo, se han estudiado fármacos considerados de primera línea en el tratamiento del cáncer como el 5-fluorouracilo (5-FU), el irinotecan y el oxaliplatino, de los cuales ya se han identificado algunos polimorfismos genéticos que se relacionan a su eficacia, toxicidad y resistencia.⁷

Ha habido muchos avances en los tratamientos oncológicos, por lo que existen varias opciones terapéuticas que poseen una eficacia similar para tratar casi todos los tipos de cánceres.⁸ En los últimos meses, la FDA, ha hecho énfasis en cambiar el etiquetamiento de la 6-mercaptopurina, el irinotecan, el gefitinib y el tamoxifeno, para que se incluya la debida información farmacogenética, para facilitar la prescripción a los médicos al indicarles los riesgos de toxicidad y biodisponibilidad dependiente de cada polimorfismo genético.⁹

Otra de las principales preocupaciones en la Oncología, es la gran heterogenicidad en las dosis terapéuticas entre las poblaciones humanas.¹⁰ A pesar de la publicación de muchos estudios farmacogenéticos oncológicos, se necesita el desarrollo de más estudios que contengan datos replicables y modelos predictivos para poder realizar pruebas prospectivas que establezcan valores clínicos y beneficios económicos.¹¹

Actualmente, se sabe que las variaciones genéticas de las enzimas metabólicas como el citocromo P450D6, la tiopurina S-metiltransferasa y la N-acetiltransferasa, tienen efectos en la biodisponibilidad de los fármacos.¹² En los últimos meses, se han publicado los avances más recientes del Proyecto Internacional HapMap, en el cual se han desarrollado firmas genéticas

que permitirán explicar la citotoxicidad específica, así como la sensibilidad y resistencia de los medicamentos antineoplásicos¹³; además, se refutaron los tratamientos oncológicos basados en «una dosis para todos», ya que se determinó que son sumamente inefectivos y muy tóxicos. También, se publicó que los fármacos: 6-mercaptopurina, tioguanina, irinotecan, metotrexato, 5-fluorouracilo y los análogos del platino, poseen deficiencias multigénicas que suponen un reto más para la investigación Farmacogenética.¹⁴

Los genes más importantes en los tratamientos oncológicos que se sabe que muestran variabilidad polimórfica son el receptor de la tirosina quinasa FLT3, el receptor FCG3RA IgG FC, la timidilato sintasa, la metilenerahidrofolato reductasa, la tiopurina S-metiltransferasa, la dihidropirimidina deshidrogenasa, la aldehído deshidrogenasa, la glutatión S-transferasa, la uridina difosfato gliuronosyl transferasa, la N-acetil transferasa, el citocromo P450 y las enzimas reparadoras del ADN, XPD y XRCC1.¹⁵

Los fármacos más utilizados son la 6-mercaptopurina (6-MP), el cual es metabolizado por la tiopurina S-metiltransferasa (TPMT), y el irinotecan, el cual es detoxificado por la UDP-glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1); la reducida actividad de esas 2 enzimas ocasionadas por la variabilidad polimórfica en sus genes (TPMT y UGT1A1*28) resulta en una severa toxicidad al administrar dichos fármacos. Es por eso que la FDA, ha autorizado la realización de pruebas directas en el genoma para descubrir los factores genéticos o las asociones multigénicas que ocasionan estas fallas.¹⁶

La superfamilia del citocromo P450 está involucrada en la formación del cáncer, al mediar la activación metabólica de múltiples precancerígenos, y al participar en muchas reacciones metabólicas de activación e inhibición de la mayoría de los antineoplásicos; es por eso que los polimorfismos de dicha familia afectan la biotransformación y detoxificación de muchos antineoplásicos.¹⁷ Se han encontrado alelos específicos que disminuyen la actividad enzimática del citocromo P450 frente a algunos fármacos como CYP1A2 sobre la flutamida, CYP2A6 sobre el tegafur, CYP2B6 sobre la ciclofosfamida, CYP2C8 sobre el paclitaxel, CYP2D6 sobre el tamoxifen y el CYP3A5, el cual todavía no tiene su fármaco(s) identificado(s). También se debe de considerar que algunas formas del citocromo P450 son selectivamente expresadas en tumores, lo cual puede desencadenar mecanismos resistentes a los antineoplásicos.^{18, 19}

Las variaciones sistémicas de cada organismo pueden inducir la actividad del citocromo P450, el cual al incrementar su actividad incrementa la velocidad de degradación de los antineoplásicos en las células diana específicas, desarrollando así otro tipo de resistencia celular.

Recientemente, se ha encontrado que los transportadores de membrana son otra característica importante en la eficacia de los antineoplásicos; estudios farmacogenéticos han encontrado variaciones genéticas en los transportadores de flujo externo (efflux) de la familia de los ATP-ligandos (ABC): ABCB1 (MDR1, P-glicoproteína), ABCC1 (MRP1), ABCC2 (MRP2) y ABCG2 (BCRP), así como en la familia de los transportadores de recaptación de soluto (SLC): SLC19A1 (RFC1) y SLCO1B1 (SLC21A6).²⁰

El ejemplo del uso de la Farmacogenética en el tratamiento oncológico, es el Herceptin (trastuzumab), un fármaco utilizado en el cáncer de mama que solamente se administra a la pacientes cuyos tumores tengan niveles abundantes de la proteína HER2. Este fármaco fue aprobado desde hace más de 6 años y sigue siendo el mejor ejemplo de los tratamientos individualizados contra el cáncer.²¹

CONCLUSIONES

La Farmacogenética está modificando la manera de prevenir, diagnosticar y tratar a las enfermedades.

Los factores farmacogenéticos modifican tanto los niveles farmacocinéticos como farmacodinámicos de un fármaco, al influir en las enzimas metabolizadoras, los transportadores, los sitios diana, y la relación dosis-respuesta individual. En la mayoría de los casos estos polimorfismos genéticos se han asociados a casi todos los efectos adversos; es por eso que la necesidad de conocer dichos errores en el metabolismo es de suma importancia, ya que éste conocimiento permitirá determinar que tratamiento o profilaxis se deberá implementar para que la terapia sea más efectiva y menos tóxica.

Se han establecido métodos para determinar la frecuencia de las variantes alélicas que suponen las alteraciones genómicas, para así saber si los datos obtenidos de cierta población étnica se pueden extrapolar a otras poblaciones.

Sin embargo, las compañías farmacéuticas, rara vez se continúan o aplican este tipo de estudios cuando diseñan estudios de dosis-respuesta. Ha sido después de muchas exigencias por

parte de la FDA, que se ha regulado el etiquetado de ciertos fármacos para que contengan recomendaciones genotípicas específicas en su información; con lo cual facilitará a los médicos o farmacéuticos el reajuste de la dosis de ciertos pacientes.

Uno de los problemas planteados por la comunidad científica, es que con una información más detallada, se complicará el proceso de evaluación de fármacos, así como la prescripción médica. Es por eso que los tratamientos genotípicamente específicos deberán ser muy precisos y con una estrategia de mercado muy diferente. Una de las principales metas de los científicos es descubrir por qué el metabolismo de ciertas personas en particular absorbe o metaboliza ciertos fármacos de maneras específicas.

De todas maneras, se debe tomar en cuenta que no todos los efectos adversos se deben a los polimorfismos genéticos, sino que también dependen de factores no genéticos como las politerapias farmacológicas, patologías anexas, la dieta, el estilo de vida, la exposición al sol, las interacciones entre fármacos, los malos diagnósticos y por ende malas prescripciones.

También, se debe recalcar que los estudios farmacogenéticos son muy caros y que requiere de mucha solvencia económica e infraestructura para realizar las debidas pruebas y experimentación; además, a lo largo de los años se ha visto que los resultados de las investigaciones farmacogenéticas no son inmediatamente utilizados en la terapéutica, sino que pasarán varios años antes de que dichos datos se comprueben y se realicen las debidas recomendaciones a la industria.

La Farmacogenética no sólo permitirá la realización de perfiles genéticos que

aclaren las reacciones a fármacos, sino que ayudará a los farmacéuticos a diseñar mejores fármacos. Sus avances, ofrecen mecanismos seguros de prescripción de fármacos, alejándose así de las pruebas empíricas o de ensayo-error y la realización de recomendaciones sobre la dosis más segura y efectiva de una manera individual. Actualmente, sus aplicaciones se están expandiendo haciéndose más comunes en las instituciones de salud pública, ya que se podrá reducir de manera sustancial la necesidad de hospitalización y los costos hospitalarios. Se espera que en un futuro la terapia de fármacos personalizada sea la norma común hospitalaria.

REFERENCIAS

1. Gutiérrez Gutiérrez, Reinaldo. Farmacogenética: medicina personalizada. *Rev Cubana Farm*. [online]. sep.-dic. 2004; 38(3): 1-10. [Citado el 08-12-07]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S00347515200400030012&lng=es&nrm=iso
2. Isaacson Barash, Carol. Farmacogenética. American Institute of Biological Sciences. [Citado el 08-12-07]. Disponible en: <http://www.actionbioscience.org/esp/genomic/barash.html>
3. Lares AI, Trujillo JF. La farmacogenética y su importancia en la clínica. *Gac Med Mex* 2001; 137 (3): 227-236. [Citado el 08-12-07]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/espanol/e-htms/e-gaceta/e-gm2001/e-gm01-3/em-gm013e.htm>
4. Gutiérrez Gutiérrez, Reinaldo. Farmacogenética: medicina personalizada. *Rev Cubana Farm*. [online]. sep.-dic. 2004; 38(3): 1-10. [Citado el 08-12-07]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S00347515200400030012&lng=es&nrm=iso
5. Yamayoshi Y, Iida E, Tanigawara Y. Cancer pharmacogenomics: international trends. *Int J Clin Oncol*. 2005 Feb; 10(1): 5-13. [Citado el 08-12-07]. Disponible en: <http://www.springerlink.com/content/rnwwupckxyeccn2k/>
6. Marsh S, McLeod HL. Cancer pharmacogenetics. *Br J Cancer*. 2004 Jan 12; 90(1): 8-11. [Citado el 08-12-07]. Disponible en: <http://www.nature.com/bjc/journal/v90/n1/full/6601487a.html>
7. Nagasubramanian R, Innocenti F, Ratain MJ. Pharmacogenetics in cancer treatment. *Annu Rev Med*. 2003; 54: 437-452. [Citado el 08-12-07]. Disponible en: <http://arjournals.annualreviews.org/doi/full/10.1146%2Fannurev.med.54.101601.152352>
8. de Chaisemartin L, Lorient MA. Pharmacogenetics of anticancer drugs. *Pathol Biol (Paris)*. 2005 Mar; 53(2): 116-24. [Citado el 08-12-07]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.patbio.2004.05.001>
9. Yong WP, Innocenti F. Translation of pharmacogenetic knowledge into cancer therapeutics. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2007 Sep; 5(9): 698-706. [Citado el 08-12-07]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed&uid=17982411&cmd>
10. Efferth T, Volm M. Pharmacogenetics for individualized cancer chemotherapy. *Pharmacol Ther*. 2005 Aug; 107(2): 155-176. [Citado el 08-12-07]. Disponible en:

- http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIimg&imagekey=B6TBG-4G4PBKY-1-3&cdi=5142&user=10&orig=search&coverDate=08%2F31%2F2005&sk=998929997&view=c&wchp=dGLbVtb-zSkWb&md5=564aeaa755ffa2f28afab9feffaef1f8&ie=/sdarticle.pdf
11. [Pander J](#), [Gelderblom H](#), [Guchelaar HJ](#). Insights into the role of heritable genetic variation in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of anticancer drugs. [Expert Opin Pharmacother.](#) 2007 Jun; 8(9): 1197-1210. [Citado el 08-12-07]. Disponible en: <http://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/14622416.6.8.873>
 12. [Lhermitte M](#), [Allorge D](#), [Broly F](#). Therapeutic failure: importance of genes? [Ann Pharm Fr.](#) 2006 Nov; 64(6): 406-415. [Citado el 08-12-07]. Disponible en: <http://www.masson.fr/masson/portal/bookmark?Global=1&Page=18&MenuIdSelected=106&MenuItemSelected=0&MenuSupportSelected=0&CodeProduit4=260&CodeRevue4=APF&Path=REVUE/APF/2006/64/6/ARTICLE11641174208.xml&Locations>
 13. Hartford CM, Dolan ME. Identifying genetic variants that contribute to chemotherapy-induced cytotoxicity. [Pharmacogenomics.](#) 2007 Sep; 8(9): 1159-1168. [Citado el 08-12-07]. Disponible en: <http://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/14622416.8.9.1159?cookieSet=1>
 14. [Mladovicova B](#), [Carter A](#), [Kristova V](#). Genetic tests for predicting the toxicity and efficacy of anticancer chemotherapy. [Neoplasma.](#) 2007; 54(3): 181-188. [Citado el 08-12-07]. Disponible en: http://neoplasma.aepress.sk/casopisy/01AV.php?file=2007_03_181.pdf
 15. Donnelly JG. Pharmacogenetics in cancer chemotherapy: balancing toxicity and response. [Ther Drug Monit.](#) 2004 Apr; 26(2): 231-235. [Citado el 08-12-07]. Disponible en: <http://meta.wkhealth.com/pt/pt-core/template-journal/lwwgateway/media/landingpage.htm?issn=0163-4356&volume=26&issue=2&spage=231>
 16. Fujita K, Sasaki Y. Pharmacogenomics in drug-metabolizing enzymes catalyzing anticancer drugs for personalized cancer chemotherapy. [Curr Drug Metab.](#) 2007 Aug; 8(6): 554-562. [Citado el 08-12-07]. Disponible en: <http://www.ingentaconnect.com/content/ben/cdm/2007/00000008/00000006/art00002?token=0054147ecf93582a2f4876753375686f4957275c277b422c40464c48742544506e794584c1d27eb2fbeb>
 17. Nakajima M, Yokoi T. Cancer pharmacogenomics: achievements in basic research. [Int J Clin Oncol.](#) 2005 Feb; 10(1): 14-19. [Citado el 08-12-07]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10147-004-0463-8>
 18. van Schaik RH. Cancer treatment and pharmacogenetics of cytochrome P450 enzymes. [Invest New Drugs.](#) 2005 Dec; 23(6): 513-522. [Citado el 08-12-07]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10637-005-4019-1>
 19. [Rodriguez-Antona C](#), [Ingelman-Sundberg M](#). Cytochrome P450 pharmacogenetics and cancer. [Oncogene.](#) 2006 Mar 13; 25(11):

1679-1691. [Citado el 08-12-07].

Disponible en:

<http://www.nature.com/onc/journal/v25/n11/full/1209377a.html>

20. Huang Y.

Pharmacogenetics/genomics of membrane transporters in cancer chemotherapy. [Cancer Metastasis Rev.](#) 2007 Mar; 26(1): 183-201.

[Citado el 08-12-07]. Disponible en:

<http://www.springerlink.com/content/402g164pm891182j/>

21. [Kroese M](#), [Zimmern RL](#), [Pinder SE](#).

HER2 status in breast cancer--an example of pharmacogenetic testing.

N Engl J Med 2007 Jul; 100(7): 326-329. [Citado el 08-12-07]. Disponible en:

<http://www.jrsm.org/cgi/content/full/100/7/326>