



LA FARMACOGENÉTICA COMO HERRAMIENTA EN LOS TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS

Trabajo de fin de grado

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

Ana de Frutos Rivera

INTRODUCCIÓN

La **farmacogenética** es el estudio de la influencia de las variaciones en la secuencia del ADN sobre la respuesta a fármacos.

El **objetivo** es la individualización del tratamiento para conseguir:

- Aumento de la eficacia
- Disminución de los efectos adversos

Permite seleccionar el fármaco más apropiado y a las dosis óptimas para cada paciente en concreto → Medicina personalizada.

En el caso de la **oncología** ha supuesto un gran avance debido a:

- la gran cantidad de efectos adversos de fármacos antineoplásicos
- el fracaso de las terapias antineoplásicas

Variantes genéticas en el cáncer

- Mutaciones somáticas, en el genoma del tumor.
- Mutaciones germinales, propias de cada individuo.

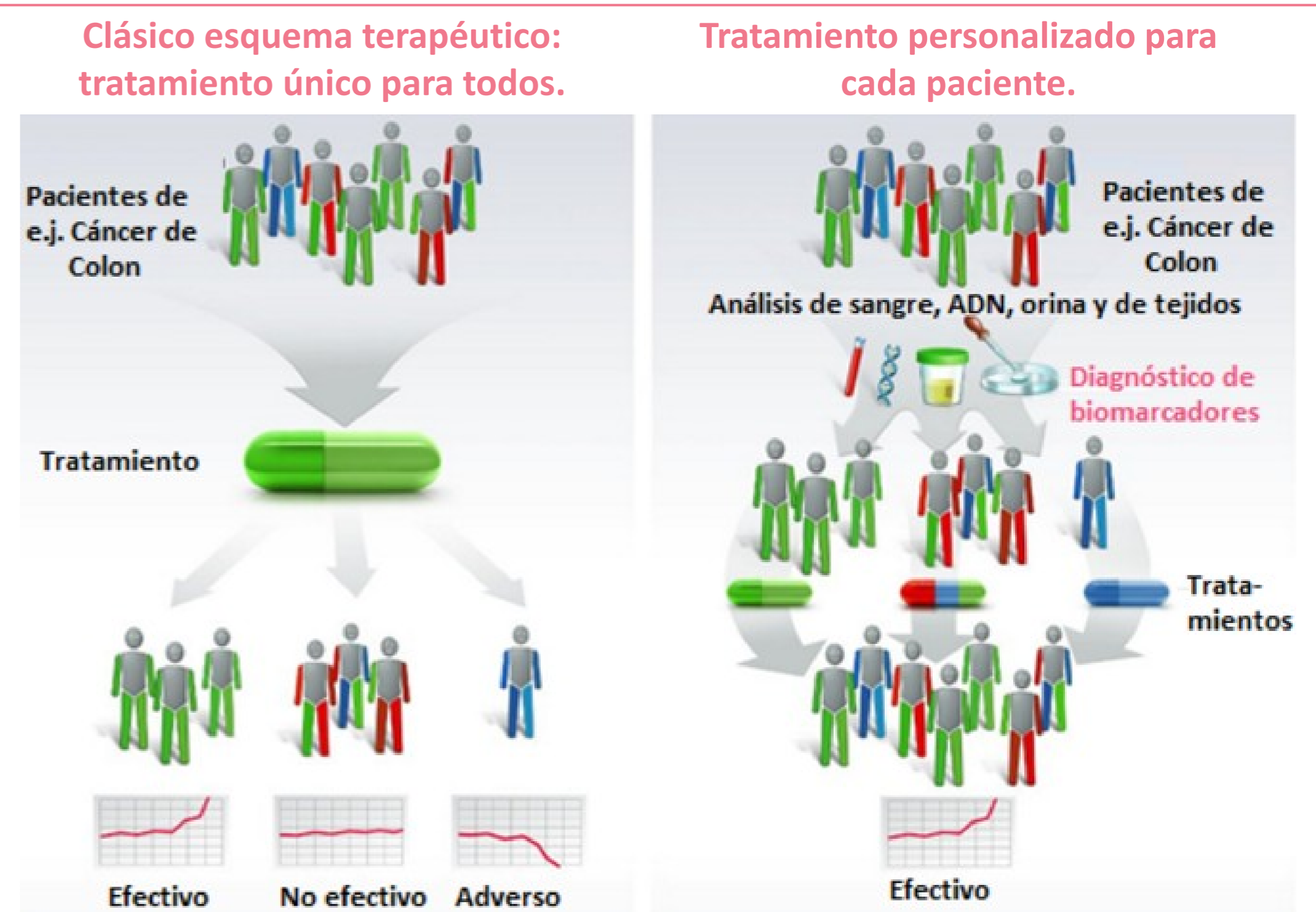


Figura 1. Diferentes pacientes con la misma enfermedad reaccionan de manera distinta a la misma terapia

OBJETIVOS

Describir las mutaciones y polimorfismos que se detectan habitualmente en la práctica clínica como herramienta en los tratamientos oncológicos así como conocer las ventajas que supone la implantación de la farmacogenética en la oncología.

MATERIAL Y MÉTODOS

Búsqueda bibliográfica de publicaciones científicas en bases de datos como PubMed, Elsevier o Google Académico. También se han consultado páginas web como Instituto Roche y PharmGKB; e instituciones como la FDA, la AEMPS y el SEOM.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

- **Biomarcadores genéticos tumorales:** optimizan la elección del fármaco antineoplásico para mejorar la eficacia.

↳ Aportan información específica para cada paciente sobre su pronóstico o sobre los fármacos con mayor probabilidad de respuesta en su caso.

Tipo de cáncer	Biomarcador	Mutación	Frecuencia	Fármacos
Mama	RE RP	Expresión positiva de receptores hormonales	60-75%	Tamoxifeno, fulvestrant Anastrozol, letrozol, exemestano
	HER2	Sobreexpresión de HER2	20%	Trastuzumab (Herceptin®) Lapatinib (Tyverb®)
Pulmón (CPNM)	EGFR	Mutación activadora del EGFR	10-20%	Gefitinib (Iressa®) Erlotinib (Tarceva®), afatinib (Giotrif®)
	ALK	Fusión del gen ALK-EML4	2-7%	Crizotinib (Xalkori®)
Colon	KRAS NRAS	RAS de tipo nativo (no mutado)	60%	Cetuximab (Erbix®) Panitumumab (Vectibix®)
Melanoma	BRAF	Mutación positiva BRAF V600E	40-50% Metastásicos	Vemurafenib (Zelboraf®)
GIST	KIT	Mutación KIT (CD117) positiva	85%	Imatinib (Glivec®)
Leucemia (LMC)	BCR-ABL1	Proteína de fusión BCR-ABL	95%	Imatinib (Glivec®) Dasatinib (Sprycel®), nilotinib (Tasigna®)

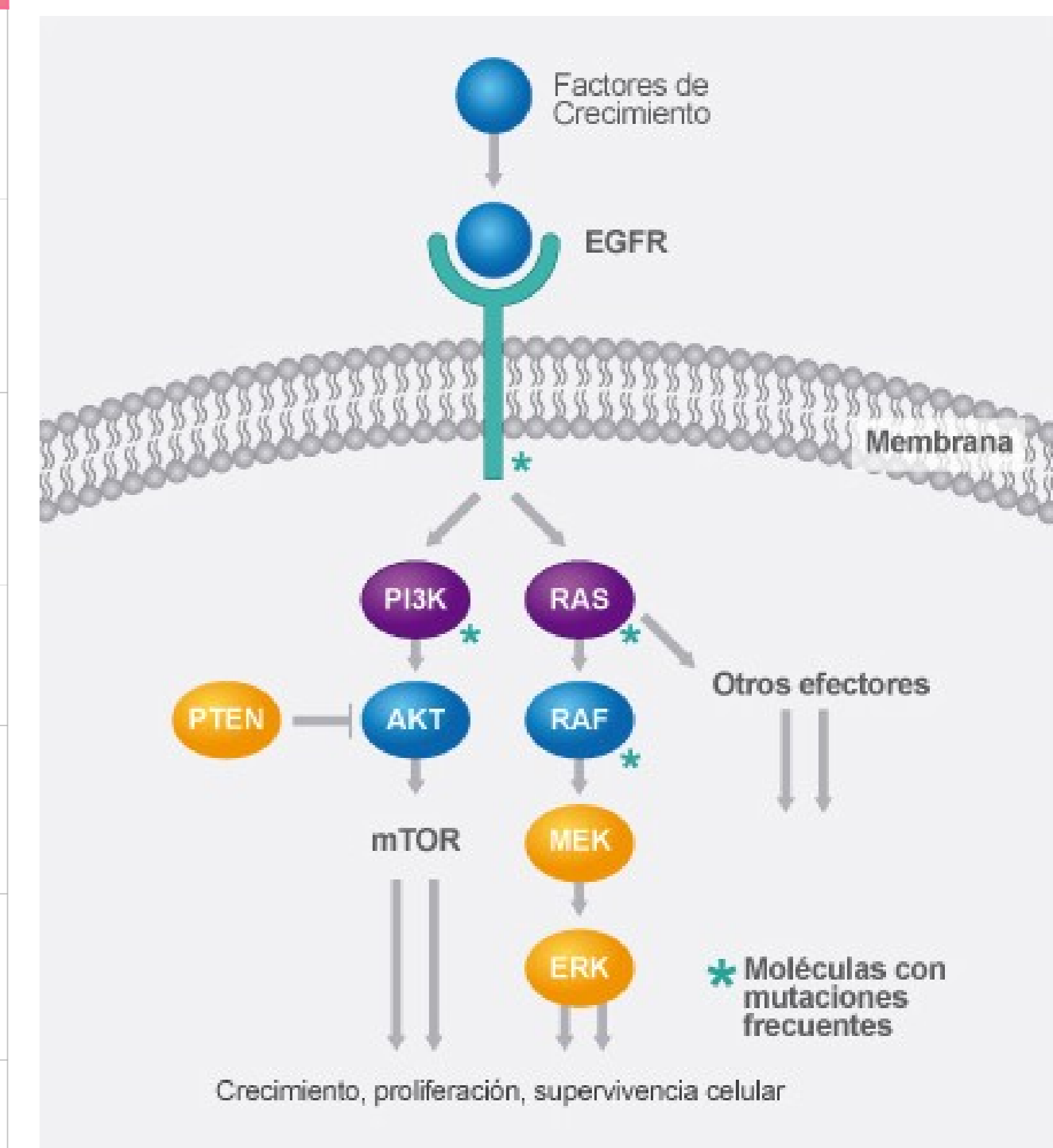


Figura 2. Cascada de señalización de crecimiento y proliferación celular y sus principales mutaciones en el cáncer.

CONCLUSIONES

- La farmacogenética aporta grandes **ventajas** tanto al **paciente**, con la mejora de la efectividad de las terapias y la reducción de los efectos adversos, como al **sistema sanitario** al ahorrar grandes gastos en tratamientos no efectivos.

- Es importante el **impulso científico** y la realización de ensayos clínicos para disponer de más biomarcadores validados, de manera de se indique en ficha técnica y se aplique en la práctica asistencial.

- La farmacogenética ha conseguido que cánceres que históricamente han tenido un pronóstico desfavorable, tengan actualmente un **pronóstico prometedor** centrado en el desarrollo de la nueva **terapia dirigida**.

- **Polimorfismos farmacocinéticos y farmacodinámicos:** predicen la eficacia y seguridad del fármaco en función de cada paciente.

↳ Permiten ajustar la dosis para evitar toxicidades y reacciones adversas innecesarias.

Fármaco	Enzima	Polimorfismo	Consecuencia	Significación clínica
Tamoxifeno	CYP2D6	CYP2D6 *3, *4, *5, *9, *10, *41	Metabolizadores lentos	Fármaco ineficaz Tamoxifeno → Met. activo
Tiopurinas	TPMT	TPMT*2, *3A, *3C	Pérdida de actividad de la enzima	Toxicidad grave: -leucemias secundarias -mielodisplasias
Irinotecán	UGT1A1	UGT1A1*28	Pérdida de actividad de la enzima	↑ reacciones adversas: - diarrea severa - neutropenia
5-FU Capecitabina	DPD	DPYD*2	Baja actividad de la enzima	Toxicidad : - gastrointestinal - hematológica - neurológica
Metotrexato	MTHFR	MTHFR *C677T	Enzima parcialmente activa	Acumulación de homocisteína: ↑ riesgo cardiovascular

BIBLIOGRAFÍA

- Flórez J, Armijo J, Mediavilla A. Farmacología humana. 6ª Edición. Barcelona: Elsevier Masson; 2014. p. 121-122
- Weng L, Zhang L, Peng Y, Huang RS. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: a bridge to individualized cancer therapy. Pharmacogenomics. 2013;14(3):315-324
- Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. Food and Drug Administration. [Internet] Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>
- Daudén E. Farmacogenética I. Concepto, historia, objetivos y áreas de estudio. Madrid. Actas Dermosifiliogr. 2006;97(10):623-9
- CDx Molecular. Cáncer de colon, KRAS. [Internet] Perú; Diagnostico Molecular. Disponible en: <http://www.cdxmolecular.org/cdxm/ccolon.html>