

**REIAL ACADÈMIA DE FARMÀCIA DE CATALUNYA
(RAFC)**



LES RECOMANACIONS DE L'ACADÈMIA

Comissió Científica de la RAFC:

- Dra. Montserrat Baiget
- Dr. Santiago Grau
- Dr. Francesc Jané
- Dr. Francisco Javier Luque
- Dr. Jesús Llenas
- Dr. Jaume Piulats
- Dr. Tomàs Pumarola
- Dr. Joan Sabater

Direcció de la Comissió: Dr. Jaume Piulats

Contacte: secretaria@rafc.cat

Edita: Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya
Carrer de l'Hospital, 56
08001 Barcelona

Imprimeix: GAM

Dipòsit legal: B. 29092-2013

LES RECOMANACIONS DE L'ACADÈMIA

DOCUMENT - A

APLICACIONS DE LA FARMACOGENÈTICA EN LA PREVENCIÓ D'EFECTES ADVERSOS I EN L'OPTIMITZACIÓ I MILLORA DE L'EFICÀCIA TERAPÈUTICA

Autors:

- Dra. Mireia Arnedo
- Dra. Montserrat Baiget
- Dr. Francesc Jané
- Dra. Amalia Lafuente
- Dr. David Páez
- Dr. Jaume Piulats
- Dr. Tomàs Pumarola
- Dr. Joan Sabater



APLICACIONS DE LA FARMACOGENÈTICA EN LA PREVENCIÓ D'EFECTES ADVERSOS I EN L'OPTIMITZACIÓ I MILLORA DE L'EFICÀCIA TERAPÈUTICA

1. Objectius

La Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya (RAFC) té fonamentalment dos objectius: a) la divulgació del coneixement científic i b) l'assessorament a les autoritats del nostre país en aquells aspectes farmacològics i sanitaris que ens són propis. El primer objectiu es canalitza mitjançant les activitats científiques organitzades per les set seccions de l'Acadèmia. Aquestes activitats queden reflectides en un ampli programa anual de conferències i en taules rodones sobre temes científics d'actualitat. El segon objectiu, el paper assessor de l'Acadèmia, es canalitza a través del treball de la seva Comissió Científica. Aquesta comissió decideix quin tema exigeix un posicionament de la RAFC, a fi que autoritats, professionals i societat en general tinguin a l'abast una opinió professional i independent sobre una temàtica que es considera prioritària.

Enguany, la Comissió Científica ha escollit un tema important que apunta a millorar l'eficiència farmacològica dels fàrmacs actuals: transmetre de forma clara i resumida els coneixements i conclusions que ens aporta la farmacogenètica, és a dir, com el perfil genètic d'una persona influeix en la resposta a un determinat tipus de fàrmac.

En aquest informe s'estudia la relació entre la configuració genètica i l'efecte de fàrmacs en cinc àrees terapèutiques:

- **Càncer**
- **Infeccions per VIH i VHC**
- **Psiquiatria**
- **Coagulació**
- **Aterosclerosi: estatines**

Aquest informe està constituït per dos documents (Documents A i B). El Document A conté els objectius, una introducció general a la farmacogenètica i les “Recomanacions de l’Acadèmia”, que resumeixen les conclusions a tenir en compte en cada una de les cinc àrees farmacològiques analitzades. El Document B, per la seva banda, permet una ampliació del coneixement científic dels temes estudiats mitjançant cinc monografies que revisen aquells marcadors genètics dels quals tenim evidències contrastades d’aplicació clínica.

2. Introducció a la Farmacogenètica

És ben conegut que, si subministrem un determinat medicament a diferents malalts amb una mateixa patologia, tant la resposta terapèutica com els eventuais efectes indesitjables poden ser variables. Aquestes variacions poden ser degudes a moltes causes, com a) les característiques del medicament; b) la situació fisiològica (edat, sexe, raça, embaràs-lactància) o patològica (insuficiència renal o hepàtica, predisposició al·lèrgica) del propi malalt; c) l’administració simultània de dos o més medicaments; o d) la dieta, l’alcohol, el tabac o l’exposició als agents contaminants.

Tots aquests factors poden ser determinants per avaluar cada cas particular. En aquests últims anys, però, hi ha hagut un extraordinari interès a estudiar la influència que poden tenir els diferents factors genètics en la resposta als medicaments o, més concretament, als seus principis actius o fàrmacs. Aquest estudi és el que coneixem com “farmacogenètica”, i darrerament s’ha denominat, d’una manera més àmplia, “farmacogenòmica”. Es basa en el supòsit que es pot predir la resposta de diferents individus als medicaments si se’n coneix la configuració genètica.

Amb la seqüenciació del genoma humà l’any 2003 i amb les tècniques disponibles per a la seva anàlisi, les possibilitats que s’han obert en aquest camp són enormes. Així, doncs, el nombre de fàrmacs als quals es pot aplicar una correlació entre una característica genotípica i la seva expressió fenotípica ha crescut amb gran rapidesa i ha contribuït a fer que es parli d’una “medicina personalitzada”. Cal dir que potser seria més precís parlar d’una “terapèutica personalitzada”, atès que la medicina, quan tracta un malalt individual, ha de ser sempre personalitzada.

Principis bàsics

Quan es parla de farmacogenètica o farmacogenòmica cal tenir en compte dos principis bàsics: a) la resposta als medicaments ve generalment determinada per una combinació de la influència de gens primaris, gens secundaris i factors ambientals, i b) les variacions de les respostes davant dels fàrmacs d'origen genètic més ben conegudes són les variacions de caràcter monogènic que divideixen la població en funció de la presència o absència (activitat o inactivitat) d'aquest caràcter. El principal marcador genètic és el polimorfisme d'un sol nucleòtid (SNP, *Single Nucleotide Polymorphism*, en les seves sigles en anglès).

Possibilitats de polimorfismes genètics

- a) **En el metabolisme dels fàrmacs.** Els fàrmacs són transformats i eventualment eliminats de l'organisme mitjançant diferents procediments enzimàtics, com ara les oxidacions, reduccions, hidròlisis, i/o mitjançant conjugacions (amb àcid glucurònic, per exemple). En quasi tots els gens que codifiquen els enzims productors d'aquestes reaccions s'han observat polimorfismes genètics recurrents que han permès classificar la població segons la seva resposta davant de cada fàrmac: 1) Població amb Activitat Normal (*Extensive*), el 75-85%, són homozigots pels enzims de tipus silvestre (*wild type* [wt]), que són considerats els normals, o heterozigots, amb altres polimorfismes que no modifiquen l'activitat dels enzims. 2) Població amb Activitat Intermèdia (*Intermediate*), el 10-15%, heterozigots amb un al·lel normal i un sense activitat. 3) Població amb Activitat Lenta (Poor), el 5-10%, són portadors d'al·lels amb activitat molt disminuïda o que han perdut la funció. 4) Població amb Activitat Ultraràpida, l'1-10% de la població, són portadors de gens actius duplicats o multiplicats. D'entre les diferents reaccions metabòliques, n'hi ha una que té una importància decisiva donada la seva amplitud (nombre de fàrmacs que hi intervenen) i versatilitat (capacitat d'adaptació): l'oxidació, una reacció que es desenvolupa essencialment en el "sistema oxidatiu microsomal hepàtic". Els enzims oxidatius són hemoproteïnes d'una família molt extensa (superfamília) coneguda amb el nom de Sistema del citocrom P 450, i es designen amb el prefix CYP (*de cytochrome P*), seguit d'una sèrie de xifres i lletres. S'han descrit més de 1.000 citocroms P 450, 50 dels quals, aproximadament, es troben actius en l'espècie humana. En el metabolisme de la majoria de fàrmacs, hi participen 3

famílies d'aquests enzims oxidatius (CYP1, CYP2 i CYP3) i entre 8 i 10 isoformes.

- b) En les dianes farmacològiques (receptors).** Actualment es coneix un gran nombre de polimorfismes genètics que afecten als receptors i altres dianes farmacològiques; per exemple: els receptors beta-adrenèrgics bronquials i vasculars, els receptors de la dopamina i la serotonina (i el transportador d'aquesta última) en el sistema nerviós central, o els canals iònics.

Cal dir que la importància d'aquests polimorfismes de cara al tractament farmacològic i la seva utilització habitual en la pràctica clínica són temes que encara s'estan debatent. En aquest apartat s'ha establert l'existència de nombrosos receptors o biomarcadors amb relació a la quimioteràpia antineoplàstica, per exemple, el receptor del factor de cèl·lules mare (*c-Kit*) i l'imatinib, l'oncoproteïna *HER2/neu* i paclitaxel, la glucoproteïna erb B1 (*EGFR* o *HER1*) i erlotinib i cetuximab.

- c) En el transport a través de membranes.** Els transportadors, entesos com mecanismes que tenen la propietat d'absorbir fàrmacs en el tub digestiu i d'eliminar-ne per l'orina i la bilis, o que poden formar part de barreres com ara la hematoencefàlica, i els gens que els codifiquen són molt nombrosos i alguns d'ells estan sotmesos a polimorfismes genètics. Un dels més rellevants i estudiats, codificat pel gen *ABCB1*, és la glucoproteïna P (*Pgp* o *MDR1*, del nom anglès *Multiple Drug Resistance Protein 1*), que regula el transport de fàrmacs antineoplàstics tan importants com antraciclins, irinotecan i paclitaxel i intervé en els mecanismes de resistència, els immunosupressors com la ciclosporina i el tacrolimus, i la digoxina, entre d'altres.

- d) En la resposta farmacològica.** Alguns polimorfismes poden influir indirectament en la resposta als fàrmacs, com l'apolipoproteïna E (APOE) i la malaltia d'Alzheimer; els factors II i V sobre els anticonceptius orals i el risc de trombosi; i el factor IX sobre l'acenocumarol i el risc d'hemorràgies, per citar-ne alguns.

La farmacogenètica és avui un camp d'estudi i recerca obert a la ciència, que ens permetrà el disseny de teràpies personalitzades; però l'allau de publicacions sobre el tema pot confondre el professional sanitari a l'hora d'identificar els coneixements que han estat ja ben establerts en aquesta disciplina. En conseqüència, la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya vol, amb aquest treball, transmetre en forma de **RECOMANACIONS** (que es llisten a continuació) aquelles conclusions, establertes de forma científica, relatives a l'ús de la farmacogenètica en les cinc àrees terapèutiques analitzades (oncologia, infeccions per VIH i VHC, psiquiatria, teràpia anticoagulant i antiagregant plaquetària, i aterosclerosi).

RECOMANACIONS EN L'ÀMBIT DE L'ONCOLOGIA

Farmacogenètica i Teràpia Oncològica

1. Les mutacions en el gen que codifica pel *EGFR* (receptor del factor de creixement epidèrmic) prediuen la resposta positiva dels malalts amb càncer de pulmó tractats amb dos agents terapèutics: gefitinib i erlotinib.
2. Una translocació o una inversió en el gen *ALK* (*anaplastic lymphoma kinase*) prediu una millor resposta en els pacients amb càncer de pulmó tractats amb crizotinib.
3. La presència de mutacions en el gen que codifica per *K-RAS* s'associa a una falta de resposta en malalts amb càncer colorectal avançat tractats amb els monoclonals cetuximab i panitumumab (Anti-EGFR).
4. Les mutacions en el gen *BRAF* són marcadors útils en dos patologies/tractaments: a) en tumors colorectals tractats amb cetuximab i panitumumab, on un gen *BRAF* mutat prediu una falta de resposta; b) en pacients amb melanoma metastàtic, i que presenten la mutació *V600* en el gen *BRAF* en les cèl·lules tumorals, és eficaç el tractament amb vemurafenib.
5. L'amplificació o sobreexpressió de la proteïna *HER2*, en tumors de mama i gàstrics, ocasiona una bona resposta al tractament amb trastuzumab (anti-HER2). De tota manera, el marcador *HER2* prediu la resposta al tractament de càncer de mama, en segona línia, amb lapatinib.
6. La sobreexpressió dels receptors d'estrògens i progesterona en les cèl·lules tumorals de carcinoma mamari comporta una bona resposta al tractament amb tamoxifèn, inhibidors d'aromatasa (anastrozol, letrozol, exemestano) i fulvestrant.
7. El tractament amb imatinib presenta una bona resposta en pacients de leucèmia mieloide crònica (translocació cromosòmica t[9;22] que genera el gen bcr/abl).

8. Els pacients amb tumors de l'estroma gastrointestinal responen al tractament amb imatinib si el protooncogen c-kit (*CD117*) de les cèl·lules tumorals presenta una mutació en l'exó 11. En canvi, si la mutació es localitza en l'exó 17, el fàrmac no és eficaç.
9. L'expressió de l'antigen *CD20*, en pacients amb limfoma no-Hodgkin (LNH) de limfòcits B, és un marcador de bona resposta al tractament amb l'anticòs monoclonal rituximab.
10. Fins que no es disposi de dades definitives, es recomana que les pacients de càncer de mama tractades amb tamoxifèn evitin el tractament conjunt amb inhibidors del *CYP2D6* com poden ser els antidepressius paroxetina i fluoxetina, i amb qualsevol altre fàrmac que sigui un inhibidor potent del *CYP2D6*. També es desaconsella en pacients que tinguin un polimorfisme de *poor metabolizer* en el gen *CYP2D6*.
11. Els pacients amb un glioblastoma multiforme que presenten una hipermetilació de la regió promotora del gen *MGMT* (metilguanina-ADN-metiltransferasa) es beneficien del tractament amb temozolamida.
12. Els pacients amb síndrome de Gilbert (al·lel *28 del gen *UGT1A1*) que són tractats amb irinotecan (inhibidor de la topoisomerasa I) tenen un risc molt alt de desenvolupar la toxicitat característica d'aquest fàrmac: neutropènia i diarrea greus. Tanmateix, els pacients que reben tractament amb pazopanib i nilotinib poden presentar nivells elevats de bilirubina no conjugada.
13. S'han descrit diversos al·lells no funcionals del gen *TPMP* (tiopurina-metiltransferasa) que causen una disminució en l'activitat de l'enzim. La presència d'aquests al·lells en el genoma de pacients tractats amb agents com azatioprina, mercaptopurina i tioguanina comporta un augment significatiu del risc de desenvolupar toxicitat hematològica greu.
14. En pacients oncològics tractats amb agents del grup de les fluoropirimidines (5-FU, capecitabina) s'ha descrit un augment de toxicitat quan l'enzim DPD (dihidropirimidina deshidrogenasa) està inactivat degut a mutacions en el gen que el codifica.

RECOMANACIONS EN L'ÀMBIT DE LES INFECCIONS PER VIH i VHC

Farmacogenètica i Tractament del Virus de l'Immunodeficiència Humana (VIH)

1. S'ha comprovat que existeix, en els grups d'ètnia caucàsica i hispànica, una forta associació entre la reacció d'hipersensibilitat a l'abacavir (Ziagen®) i el fet de ser portador del gen antígen leucocitari humà (*HLA-B*5701*).
2. D'acord amb les disposicions de la FDA, es recomana el cribatge de l'al·lel *HLA-B*5701* en les següents situacions:
 - a) Abans de l'inici del tractament amb abacavir.
 - b) Abans de reiniciar el tractament amb abacavir en aquells pacients el tipatge *HLA-B*5701* dels quals es desconeix.
 - c) Pels pacients que són *HLA-B*5701* positius no es recomana l'abacavir.
3. Altres estudis de farmacogenètica, en el camp del VIH, que busquen associacions amb toxicitats en el transport i metabolisme dels antiretrovirals o amb la resposta virològica i immunològica, encara es troben en fases preliminars de recerca. Alguns exemples d'aquests estudis en curs:
 - a) Hiperbilirubinèmia associada a atazanavir (Reyataz®) i el gen *UGT1A1*28*.
 - b) Efectes neurotòxics induïts per efavirenz (EFV) i el gen *CYP2B6*.
 - c) Tubulopaties degudes a l'aclariment renal del tenofovir (TDF) i als gens *ABCC2* i *ABCC4*.
 - d) Dislipidèmies i risc cardiovascular associats a ritonavir + kaletra.

(Per informació addicional sobre aquests estudis, consulteu el Document B d'aquest informe)

Farmacogenètica i Tractament del Virus de l'Hepatitis C (VHC)

1. S'ha identificat un polimorfisme en el gen *IL28B* com a marcador genètic de resposta al tractament amb interferon-pegilat-alfa2b/ribavirina (IFN Peg-alfa2b/RBV).
2. La FDA recomana el test farmacogenètic a l'inici del tractament o quan es torna a prescriure el tractament amb interferon-pegilat-alfa2b. Aquesta recomanació s'estén també al nou inhibidor de proteasa, el telaprevir.

RECOMANACIONS EN L'ÀMBIT DE LA PSIQUIATRIA

Farmacogenètica i Tractament amb Psicofàrmacs

1. Malgrat que s'han desenvolupat tests per conèixer l'expressió de determinats marcadors genètics que ens permetin una millor predicció de l'eficàcia o toxicitat dels psicofàrmacs (exemples: AmpliChip®, que identifica 29 variants de *CYP2D6* i *CYP2C19*, o BRAINchip®, que estudia *CYP1A2* i *CYP2B6*), els resultats clínics encara no són definitius degut a l'heterogeneïtat de conclusions dels estudis publicats.
2. En línies generals, i considerant la farmacocinètica del fàrmac, s'accepta que l'estudi de polimorfismes dels gens que codifiquen els citocroms involucrats en el metabolisme dels psicofàrmacs té valor, ja que permet la detecció d'aquells pacients que són metabolitzadors poor, és a dir, sense activitat. En aquests casos, l'AUC (Area Under Curve) de la corba és molt més gran, i cal vigilar les reaccions adverses per possible sobredosi.

(Per informació addicional sobre aquests estudis, consulteu el Document B d'aquest informe)

RECOMANACIONS EN L'ÀMBIT DE LA TERÀPIA ANTICOAGULANT I ANTIAGREGANT PLAQUETÀRIA

Farmacogenètica i Teràpia Anticoagulant

1. L'acció terapèutica dels anticoagulants derivats de la cumarina: warfarina (Coumadin®) acenocumarol (Sintrom®) ve condicionada per 2 mecanismes:
 - la fase de detoxificació hepàtica, en la que intervé l'enzim citocrom 2C9 (gen *CYP2C9*),
 - el mecanisme d'acció indirecta sobre el complex Vitamina-K-reductasa controlat pel gen *VKORC1* (Vitamin-K-epOxide-Reductase-Complex 1).
2. Depenent de l'activitat del citocrom *CYP2C9*, es poden distingir els pacients segons tinguin:
Un metabolisme normal o bé un metabolisme lent quan són portadors de polimorfismes.
Els portadors de polimorfismes poden ser: metabolitzadors intermedis (IM) o metabolitzadors pobres (PM). Els PM presenten una persistència dels fàrmacs a la sang i un perill d'hemorràgies.
Consegüentment, s'han d'adaptar les dosis dels anticoagulants cumarínics al perfil genètic del pacient. Dels polimorfismes descrits pel *CYP2C9*, només s'ha demostrat interacció farmacològica en el cas dels al·lels *2 i *3.
3. En el cas del gen *VKORC1*, s'han detectat polimorfismes no codificants que s'associen a diferents activitats. Els polimorfismes més significatius són:
 - VKORC1* (1173C>T)
 - VKORC1* (3730G>A)
 - VKORC1* (-1639G>A)
4. *La International Warfarin Pharmacogenetics Consortium* ha elaborat un algoritme per calcular la dosi que cal administrar en funció del genotip del *CYP2C9* i *VKORC1*.

Farmacogenètica i Teràpia Antiagregant Plaquetària

1. CLOPIDOGREL (Plavix®)

El Clopidogrel inhibeix el factor plaquetari *P2Y12*; és un profàrmac perquè la seva acció es realitza mitjançant un dels seus metabòlits formats per l'activitat del citocrom *CYP2C19*.

Els principals polimorfismes del *CYP2C19* són: *CYP2C19*2* i *CYP2C19*3* (el *CYP2C19*1* és el *wild type* [wt]) i la seva presència pot desencadenar més accidents vasculars que els deguts a la presència del wt, ja que metabolitzen el fàrmac més lentament i, per tant, en formar-se menys fàrmac actiu, es manifesta menys acció antiagregant.

2. PRASUGREL (Effien®)

El Prasugrel és també un profàrmac amb un mecanisme d'acció i metabolisme similar al Clopidogrel, però els polimorfismes del *CYP2C19* afecten menys la seva metabolització. S'ha demostrat que pacients amb el polimorfisme *CYP2C19*2* amb problemes amb el tractament de clopidogrel responen positivament amb dosis estàndard de prasugrel.

Recentment s'han publicat les directrius per al tractament amb clopidogrel o prasugrel en funció del fenotip del gen *CYP2C19*.

(Informació detallada al Document B d'aquest informe)

RECOMANACIONS EN L'ÀMBIT DE L'ATEROSCLEROSI

Farmacogenètica i Teràpia amb Estatines

La reducció dels nivells de colesterol mitjançant el tractament amb estatines pot anar acompanyat d'efectes secundaris, fonamentalment miàlgies i miopaties. L'estudi GWAS (*Genome-Wide Association Studies*) va analitzar 300.000 polimorfismes en pacients tractats amb estatines que haguessin presentat miopaties, comparant-los amb els trobats en un grup de control amb estatines i que no van presentar miopaties. Les conclusions principals van ser:

1. Als pacients amb el polimorfisme *c.521T>C* del gen *SLCO1B1*, també codificat com *SLCO1B1*5*, no se'ls ha de subministrar estatines, ja que tenen un risc molt alt de sofrir miàlgies o miopaties als cap d'uns mesos.
2. Encara que tinguin un gen *SLCO1B1* normal, els pacients amb polimorfismes del gen *CYP2C9* que condicionen un fenotip PM (metabolitzador pobre) de l'enzim *CYP2C9* eliminaran amb menys eficiència la fluvastatina i poden presentar miopaties. Es recomana prescriure altres tipus d'estatines.
3. La simvastatina, atorvastatina i lovastatina s'eliminen mitjançant el citocrom *CYP3A4*. No s'han trobat polimorfismes del *CYP3A4* que indueixin metabolitzadors pobres (PM), però s'ha de tenir en compte que molts fàrmacs són inhibidors potents del *CYP3A4* i, en conseqüència, una comedicació amb aquelles estatines podria induir miopaties degut a la interacció medicamentosa.

DOCUMENT - B

APLICACIONS DE LA FARMACOGENÈTICA EN LA PREVENCIÓ D'EFECTES ADVERSOS I EN L'OPTIMITZACIÓ I MILLORA DE L'EFICÀCIA TERAPÈUTICA

Autors:

- Dra. Mireia Arnedo
- Dra. Montserrat Baiget
- Dr. Francesc Jané
- Dra. Amalia Lafuente
- Dr. David Páez
- Dr. Jaume Piulats
- Dr. Tomàs Pumarola
- Dr. Joan Sabater

Memòria 1:

FARMACOGENÈTICA I TERÀPIA ONCOLÒGICA

1. Introducció

Els recents avenços en l'àmbit de la genètica han facilitat unes oportunitats sense precedents d'identificar marcadors pronòstic i predictius de l'eficàcia de determinats tractaments oncològics.

Aquests marcadors genètics poden ser utilitzats per: a) identificar pacients que no es beneficiaran d'una determinada teràpia; b) per excloure aquells que presentin un elevat risc de desenvolupar una toxicitat greu; c) per ajustar les dosis dels agents quimioteràpics o biològics.

Les estratègies genòmiques per a descobrir nous marcadors inclouen tant els estudis GWAS (*Genome-Wide Association Studies*) com la seqüenciació massiva de l'ADN de cèl·lules tumorals i somàtiques.

El repte actual és la selecció d'aquells marcadors genètics per als quals hi ha una evidència prou forta que permeti el seu pas cap a la seva aplicació clínica. Tot i que caldrà tenir en compte la baixa freqüència d'alguns d'ells, la gran quantitat de temps que es necessita per validar-los mitjançant els assaigs clínics i també els aspectes legislatius i econòmics, podem dir que la medicina personalitzada en oncologia ja ha fet un pas important cap a la seva realitat.

2. Marcadors genètics predictius de resposta

Aquests marcadors predictius són alteracions somàtiques (apareixen en el teixit tumoral) freqüentment caracteritzades com mutacions en l'ADN, canvis en el número de còpies del gen, reordenaments cromosòmics i alteracions epigenètiques. A continuació es comenten els marcadors predictius que s'utilitzen a la pràctica clínica en l'àmbit europeu.

- **Les mutacions en el gen que codifica per l'EGFR** (Receptor del Factor de Creixement Epidèrmic) prediuen la resposta dels malalts amb càncer de pulmó tractats amb dos agents biològics: gefitinib i erlotinib. Se'ls associa una resposta clínica positiva quan el gen *EGFR* està mutat. La presència d'aquestes mutacions causa una activació permanent del receptor *EGFR*, cosa que comporta una proliferació i supervivència descontrolades de les cèl·lules tumorals. És en aquestes situacions, quan els dos fàrmacs (inhibidors de la tirosinquinasa) resulten més eficaços (1).
- **Una translocació o una inversió en el gen ALK** (Anaplastic Lymphoma Kinase) prediu una millor resposta en el pacients amb càncer de pulmó tractats amb crizotinib. Es proposa un mecanisme d'acció del fàrmac semblant al cas anterior (2).
- La presència de **mutacions en el gen que codifica pel gen K-RAS** s'associa a una falta de resposta quan els malalts amb càncer colorectal avançat són tractats amb els fàrmacs cetuximab i panitumumab (anticossos monoclonals contra l'EGFR) (3).
- Les **mutacions en el gen BRAF** són marcadors útils en dos patologies/tractaments diferents. En tumors colorectals tractats amb cetuximab i panitumumab, un gen *BRAF* mutat prediu una falta de resposta. En canvi, en pacients amb melanoma metastàtic, el fàrmac vemurafenib és eficaç només quan les cèl·lules tumorals tenen una mutació determinada (V600E) en el gen *BRAF* (4).
- Els casos de càncer de mama i de càncer gàstric que presenten una **amplificació o sobreexpressió de la proteïna HER2** (receptor 2 del factor de creixement epidèrmic humà) presentaran una bona resposta al tractament amb un anticòs monoclonal contra HER2 (trastuzumab). Aquest mateix marcador genètic prediu la resposta al tractament en segona línia de càncer de mama amb un inhibidor de tirosinquinasa anomenat lapatinib (5,6,7).
- La **sobreexpressió dels receptors d'estrògens i progesterona** en les cèl·lules tumorals de carcinoma mamari, comporta una bona resposta al tractament de les pacients amb tamoxifèn, amb els agents inhibidors de l'aromatasa (anastrozol, letrozol, exemestano) i amb fulvestrant (8).

- La **translocació cromosòmica t(9; 22)** que origina la formació del cromosoma Filadelfia en la leucèmia mieloide crònica genera un gen de fusió anòmal, el bcr/abl. El tractament amb imatinib disminueix l'activitat de la tirosin-quinasa –que s'expressa de forma permanent a causa del gen bcr/abl– i prediu una excel·lent resposta en aquesta malaltia hematològica (9).
- Els pacients amb tumors de l'estroma gastrointestinal responen al tractament amb imatinib si **el protooncogen c-Kit (també anomenat CD117)** de les cèl·lules tumorals **presenta una mutació en l'exó 11**. En canvi, si la mutació d'aquest gen en el tumor es localitza **en l'exó 17**, el fàrmac, que és un inhibidor de *CD117*, no és eficaç.
- **L'expressió de l'antigen CD20** en més del 95% dels pacients amb limfoma no-Hodgkin (LNH) de limfòcits B és un marcador de bona resposta al tractament d'aquests malalts amb l'anticòs monoclonal rituximab, que s'uneix específicament al *CD20* (10).

Els marcadors farmacogenètics de la línia germinal s'estudien en l'ADN extret de les cèl·lules nucleades de sang perifèrica o de cèl·lules bucals. La utilitat clínica d'aquests marcadors com a predictors de resposta en el tractament del càncer no està, encara, perfectament establerta. Un exemple d'aquesta situació és la relació entre els diferents al·lels del citocrom *CYP2D6* i el tractament adjuvant amb tamoxifèn en càncer de mama. Fins a disposar de dades definitives, es recomana que les malaltes tractades amb tamoxifèn evitin el tractament conjunt amb inhibidors del *CYP2D6* com són els antidepressius paroxetina i fluoxetina.

L'estudi dels canvis epigenètics de l'ADN (hipo/hipermetilació, modificació de les histones o microRNAs) que modifiquen l'activitat de determinats gens és un camp de recerca rellevant pel que fa a la terapèutica oncològica. S'ha documentat, per exemple, que els pacients amb un glioblastoma multiforme que presenten una hipermetilació de la regió promotora del gen *MGMT* (O⁶-metilguanina-ADN-metiltransferasa) es beneficien del tractament amb temozolamida (11).

3. Marcadors genètics predictius de toxicitat

Tot i que existeixen desenes de publicacions científiques que estudien marcadors farmacogenètics de toxicitat en el tractament del càncer, comentem tot seguit només els marcadors predictius més freqüentment emprats en la pràctica clínica en població caucàsica.

- **La síndrome de Gilbert** es defineix per l'herència homozigòtica de l'al·lel *28 del gen *UGT1A1*. Aquest al·lel presenta la inserció del dinucleòtid TA en la regió promotora de l'esmentat gen i comporta una disminució en l'activitat glucuronitzadora de l'*UGT1A1*. Els pacients tractats amb irinotecan (un inhibidor de la topoisomerasa I) que presenten una síndrome de Gilbert tenen un risc molt augmentat de desenvolupar la toxicitat característica d'aquest fàrmac: neutropènia i diarrea greus (12).

La presència, en homozigosi, de l'al·lel *28 del gen *UGT1A1* s'associa també amb l'aparició de nivells elevats de bilirubina no conjugada en malalts que reben tractament anticancerigen amb pazopanib i nilotinib.

- **S'han descrit diversos al·lells no funcionals (*2, *3A, *3C, etc) del gen *TPMT* (tiopurin-metiltransferasa)** que causen una disminució en l'activitat de l'enzim. L'existència d'aquests al·lells en el genoma dels malalts tractats amb agents tiopurínics com l'azatioprina, la mercaptopurina i la tioguanina comporta un augment significatiu en el risc de desenvolupar toxicitat hematològica greu. Aquests agents tiopurínics s'utilitzen per la seva acció antineoplàstica i immunosupressora tant en el tractament de malalties com la leucèmia limfoblàstica aguda com en diferents malalties reumàtiques (13).
- En el tractament de malalts oncològics amb medicaments del grup de les fluoropirimidines (5-FU, capecitabina) s'ha descrit un augment de toxicitat quan l'enzim DPD (dihidropirimidina deshidrogenasa) està inactivat degut a mutacions en el gen que el codifica. Tot i això, en més de 2/3 dels pacients que experimenten una toxicitat greu no s'ha pogut demostrar un defecte molecular en el gen DPD. S'ha de considerar, també, que en població caucàsica la freqüència dels homozigots deguda a al·lells no funcionals de la DPD és molt baixa (<0,1%) (14).

4. Discussió

L'ús de marcadors farmacogenètics té una especial rellevància en el camp de l'oncologia. El marge terapèutic dels tractaments oncològics és estret i les conseqüències de les toxicitats derivades dels tractaments poden arribar a comprometre la vida dels malalts.

El tractament i la cura dels malalts oncològics milloraria de forma sensible si fos possible predir quins malalts tenen un risc elevat de patir una toxicitat secundària davant de la quimioteràpia i si, a la vegada, es pogués identificar els pacients amb un perfil genètic de responedors a un determinat fàrmac. Aquestes dues circumstàncies són els objectius principals de la nova disciplina biomèdica anomenada farmacogenètica.

5. Conclusions

Les següents conclusions s'apliquen a l'àmbit de l'oncologia i són vigents en el moment en què s'elabora el present document.

1. Els marcadors farmacogenètics predictius de l'eficàcia dels tractaments oncològics s'han d'identificar en el material biològic obtingut de les cèl·lules tumorals.
2. Els marcadors farmacogenètics predictius de la toxicitat associada als tractaments oncològics s'han d'identificar en l'ADN extret de les cèl·lules nucleades de sang perifèrica o de cèl·lules bucals dels pacients.

6. Bibliografia

1. William Pao *et al.* EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101:13306-311.
2. Kwak EL *et al.* Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363:1693-703.
3. Loupakis F. *et al.* *KRAS* codon 61, 146 and *BRAF* mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in *KRAS* codon 12 and 13 wild-

- type metastatic colorectal cancer. *Br. J. Cancer.* 2009; 101:715-21.
4. Flaherty KT. *et al.* Combined *BRAF* and *MEK* inhibition in melanoma with *BRAF* V600 mutations. *N Engl J Med.* 2012; 367:1694-703.
 5. Spector NL, Blackwell KL. Understanding the mechanisms behind trastuzumab therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27:5838-47.
 6. Nielsen DL, Kümler I, Palshof JA, Andersson M. Efficacy of *HER2*-targeted therapy in metastatic breast cancer. Monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. *Breast.* 2012 Oct 16. [Epub ahead of print]
 7. Geyer CE *et al.* Lapatinib plus capecitabine for *HER2*-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2006 Dec 28; 355(26):2733-43.
 8. Harichand-Herd S, Zelnak A, O'Regan R. Endocrine therapy for the treatment of postmenopausal women with breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009 Feb; 9(2):187-98.
 9. Druker BJ *et al.* Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2006; 355:2408-17.
 10. Cang S, Mukhi N, Wang K, Liu D. Novel *CD20* monoclonal antibodies for lymphoma therapy. *J Hematol Oncol.* 2012 Oct 11; 5:64.
 11. Hegi ME *et al.* *MGMT* gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005 Mar 10; 352(10):997-1003.
 12. Innocenti F *et al.* Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol.* 2004; 22:1382-8.
 13. Karas-Kuzelicki N, Mlinaric-Rascan I. Individualization of thiopurine therapy: thiopurine S-methyltransferase and beyond. *Pharmacogenomics.* 2009; 10:1309-22.
 14. Paré L, Páez D, Salazar J, Del Rio E, Tizzano E, Marcuello E, Baiget M. *Br J.* Absence of large intragenic rearrangements in the *DPYD* gene in a large cohort of colorectal cancer patients treated with 5-FU-based chemotherapy. *Clin Pharmacol.* 2010; 70:268-72.

Memòria 2:

FARMACOGENÈTICA I TERÀPIA DE LES INFECCIONS PER VIH I VHC

1. Introducció a la farmacogenètica i al tractament de les infeccions

Depenent de l'individu, existeix una gran variabilitat pel que fa a l'eficàcia dels fàrmacs emprats per tractar algunes infeccions i també pel que fa a la susceptibilitat als seus efectes adversos. La farmacogenètica és important en el tractament clínic d'algunes infeccions que poden esdevenir cròniques i que, per tant, requereixen un tractament perllongat, com pot ser la infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH) o pel virus de l'hepatitis C (VHC).

2. Farmacogenètica i el tractament antiretroviral del VIH (del laboratori a la pràctica clínica)

La terapèutica antiretroviral de gran activitat (ART) ha permès disminuir la morbiditat a curt plaç en aquells pacients infectats pel VIH (1-3). La naturalesa perllongada del tractament, l'ús de règims basats en combinacions d'antiretrovirals, l'elevada prevalença de reaccions adverses, així com la toxicitat deguda al tractament perllongat, fan que la farmacogenètica sigui de particular interès per a un maneig clínic més efectiu del pacient infectat. Diferents estudis han evidenciat el fet que determinades variacions genètiques (SNPs), ubicades en gens que codifiquen per proteïnes implicades en el transport i metabolisme de fàrmacs antiretrovirals, poden influir en l'eficàcia d'aquests fàrmacs, així com en l'aparició d'efectes adversos associats al tractament antiretroviral i en la resposta virològica i immunològica. A continuació fem esment de l'únic marcador emprat en la pràctica clínica en el camp del VIH.

2.1. Marcador genètic predictiu de toxicitat. *HLA-B*5701* . Hipersensibilitat a l'abacavir (Ziagen®)

La reacció d'hipersensibilitat a l'abacavir (RHSA), un inhibidor de la transcriptasa reversa anàleg de nucleòsid, és un efecte advers que es produeix en el 5-8% d'aquelles persones que inicien una pauta de tractament antiretroviral que inclou aquest fàrmac, i que limita el tractament en el futur.

L'any 2002 es van publicar els primers estudis que revelen una forta associació entre la RHSA i el fet de ser portadors del gen antígen leucocitari humà (*HLA-B*5701*) en els grups d'ètnia caucàsica i hispànica. Aquests resultats van ser confirmats en un metaanàlisi que va englobar 34 assaigs clínics amb un total de 8000 individus analitzats (4). Aquest al·lel del complex d'histocompatibilitat (CMH) sembla ser un element de restricció que dicta el desenvolupament d'una resposta immunitària aberrant a l'abacavir i/o als seus derivats metabòlics. Posteriorment, estudis com el PREDICT-1 (estudi retrospectiu en pacients VIH d'Europa, GSK) i SHAPE (estudis retrospectius en raça africana) van aportar informació addicional (5, 6).

La implementació d'aquest test farmacogenètic en l'àmbit clínic va requerir, per un costat, la validació dels mètodes de biologia molecular en estudis prospectius, que permetessin una millor classificació dels casos en què es tingués sospita d'una reacció d'hipersensibilitat. I, per un altre costat, aquesta implementació també va requerir un desenvolupament de mètodes per a la identificació del *HLA-B*5701* que fossin precisos, robustos i amb un cost prou assumible per permetre'n la realització habitual en laboratoris de VIH (7). El fet que en un assaig clínic realitzat en més de 1000 individus de diferents ètnies (6) el valor predictiu negatiu (VPN) del test farmacogenètic fos del 100% (la probabilitat de no desenvolupar la RHSA [comprovada immunològicament] és de 100% si el pacient és *HLA-B*5701* negatiu) va afavorir la implementació d'aquest test a la clínica diària.

El juliol del 2008, la FDA que prèviament alertava de les serioses, i a vegades fatals, reaccions d'hipersensibilitat associades a l'abacavir, afegeix la informació relativa a la farmacogenètica en el prospecte i fitxa tècnica d'aquest fàrmac. Es recomana el cribratge de l'al·lel *HLA-B*5701* en les següents situacions: a) abans de l'inici del tractament amb abacavir, amb la finalitat de reduir el risc de desenvolupar una reacció d'hipersensibilitat al fàrmac; b) abans de reiniciar el tractament amb abacavir, quan desconeixem el tipatge *HLA-B*5701* dels pacients. En canvi, no es recomana l'abacavir per a aquells pacients que són *HLA-B*5701*, i només se'n podria considerar la prescripció en circumstàncies excepcionals, sota supervisió del facultatiu i quan el benefici potencial superés el risc.

2.2. Marcadors genètics en fase d'investigació

Existeixen altres estudis de farmacogenètica en el camp del VIH que busquen associacions amb altres toxicitats relacionades amb el transport i metabolisme de fàrmacs antiretrovirals o amb la resposta virològica i immunològica. Generalment, a part de la interacció entre els diferents fàrmacs, també poden estar intervenint múltiples gens relacionats entre ells i factors no genètics. Això dificulta en algunes ocasions la implementació de la farmacogenètica a la pràctica clínica i per aquest motiu hi ha varies associacions amb SNPs que continuen en fase d'investigació. Alguns d'aquests exemples són (Figura 1):

1. Hiperbilirubinèmia associada a atazanavir (Reyataz®). Gen *UGT1A1**28

L'atazanavir (ATV) presenta com a efecte advers un increment de bilirubina en el 80% dels pacients, que es reflecteix en forma d'icterícia en el 17% dels tractats. La hiperbilirubinèmia és reversible quan es deixa d'administrar ATV i no s'associa a alteracions enzimàtiques hepàtiques ni a canvis histològics. Les elevacions asimptomàtiques de bilirubina indirecta estan relacionades amb la inhibició de la UDP-glucuronosil transferasa (*UGT1A1*). Es tracta d'una inhibició competitiva d'aquest enzim derivada del fet que l'ATV s'uneix, al lloc d'unió de l'enzim, amb el substracte (això és coseqüència d'un increment de les concentracions d'ATV en els pacients). La hiperbilirubinèmia relacionada amb atazanavir s'ha associat a la presència de l'al·lel *UGT1A1**28, definit per la presència de 7 repeticions del dinucleòtid TA en la regió promotora del gen que codifica l'isoenzim *UGT1A1*, cosa que es tradueix en una disminució de l'activitat de l'enzim i l'aparició d'hiperbilirubinèmia asimptomàtica (8). Tot i que no hi ha dades de la translació d'aquest test farmacogenètic a la pràctica clínica, s'ha suggerit, a través de models matemàtics, que el genotipat previ permetria conèixer la presència, o no, de l'al·lel *UGT1A1**28, i que es podria, doncs, disminuir la incidència d'hiperbilirubinèmia del 21,6% dels pacients al 5,8% si no s'administra ATV als portadors d'aquest al·lel (9).

La rellevància clínica, tenint en compte que no s'han descrit fins a dia d'avui conseqüències nocives de la hiperbilirubinèmia, és escassa. Tot i això, és un dels avenços que, si es validés en altres poblacions i se n'estudiés la relació cost-efectivitat, es podria utilitzar en la pràctica assistencial.

2. Aparició d'efectes neurotòxics amb efavirenz (EFV). Gen *CYP2B6*

En diferents estudis, ACTG5097 i ACTG384, s'ha correlacionat la toxicitat neuropsiquiàtrica de l'EFV amb concentracions anormalment elevades

d'aquest. Els subestudis de farmacogenètica d'aquests assaigs clínics han comprovat la correlació entre els nivells d'EFV i la presència de l'SNP 516G>T (*rs3745274*). S'hi exposa que aquells pacients que són homozigots (*516TT*), i en menys mesura els heterozigots (*516GT*), presenten concentracions més elevades d'EFV que els que són homozigots (*516CC*) (10-12). En estudis posteriors s'ha descrit que aquest SNP (*rs3745274*) del gen *CYP2B6* no és l'únic implicat en la variabilitat farmacocinètica i que un anàlisi que combinés diferents al·lels podria predir millor tant la resposta com la toxicitat (13,14).

En aquest cas les dades no són suficientment sòlides per poder ser útils en la pràctica clínica habitual.

3. Tubulopaties degudes a l'aclariment renal amb tenofovir (TDF). Gen ABCC2 i ABCC4

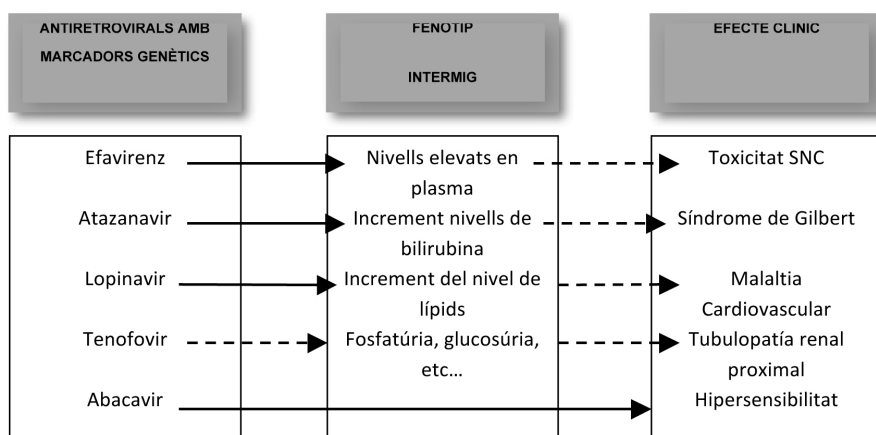
TDF va resultar ser un fàrmac amb un bon perfil de seguretat en els assaigs inicials, tot i que amb el temps s'ha acabat descrivint una presumpta toxicitat renal poc freqüent i possiblement multifactorial. TDF és excretat per filtració glomerular i secreció tubular activa a través de dos transportadors ubicats a les membranes basolaterals (*hOAT1* i *hOAT3*), que afavoreixen el pas del fàrmac de la circulació sistèmica a l'interior de les cèl·lules. I altres transportadors localitzats a la part apical de la cèl·lula tubular que afavoreixen la sortida del fàrmac de la cèl·lula tubular a l'orina (*ABCC4*) (15,16). S'ha postulat la possibilitat que la toxicitat renal deguda a TDF podria estar produïda per la seva acumulació intracel·lular en els túbuls renals. En un estudi amb pocs pacients es va observar una associació entre la tubulopatia renal i la presència de determinats haplotips d'*ABCC2*. En aquest cas, donada la mida de la mostra i el potencial efecte d'altres SNPs, no existeix el coneixement suficient de les bases genètiques de toxicitat a TDF per arribar a fer-ne una aplicació clínica.

4. Dislipidèmies i risc cardiovascular associat a ritonavir + kaletra.

Existeix un increment important del risc d'episodis cardiovasculars secundaris a la dislipidèmia associada a l'ART i, més particularment, a alguns inhibidors de la proteasa (IP). S'han realitzat estudis d'associació, basats en GWAS, de població no infectada pel VIH i s'han trobat associacions entre diferents SNPs de gens que codifiquen per diferents apolipoproteïnes, proteïnes transportadores i variacions en les fraccions lipídiques (colesterol total (TC), colesterol unit a lipoproteïna d'alta densitat (HDL), colesterol unit a lipoproteïna de baixa densitat (LDL) i triglicèrids (TG)). En diferents

estudis s'ha trobat l'associació de determinats SNPs en gens que codifiquen per *APOB*, *ABCA1*, *CETP*, *LIPC*. Aquests gens podrien contribuir a explicar, encara que no del tot, els diferents valors plasmàtics de TG i HDL, especialment en el context de l'ART amb ritonavir (RTV) (17-20). La naturalesa poligènica i multifactorial d'aquesta afectació dificulta l'aplicació d'un test farmacogenètic a la pràctica clínica (21).

Figura 1. Estat de la recerca en farmacogenètica del tractament antiretroviral en pacients VIH.



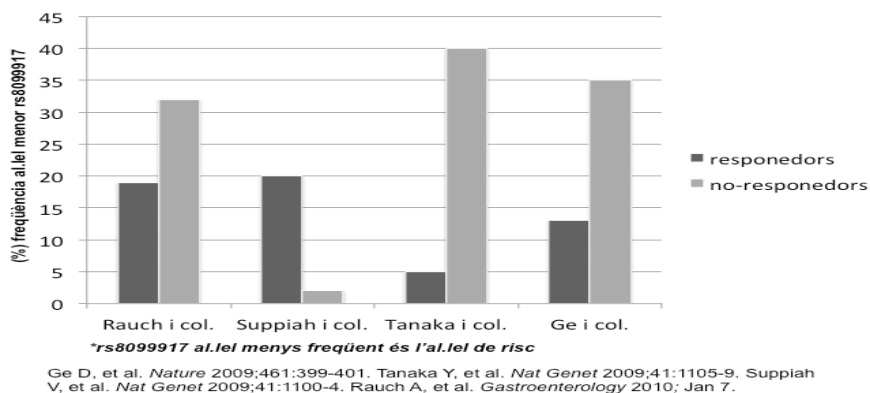
*Línia contínua: associacions ja establertes; línia discontinua: associacions en investigació.
 Font: cedida per Margalida Rotger i Amalio Telenti (Institut de Microbiologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Suisse) i adaptada.

3. Farmacogenètica i el VHC: marcadors genètics predictius de resposta

En el camp de la infecció pel VHC s'han realitzat nombrosos estudis GWAS que han permès la identificació d'un polimorfisme en el gen *IL28B* (rs12979860) com a marcador genètic de resposta al tractament (SVR) amb interferon-pegilat-alfa-2b/ribavirina (IFNPeg-alfa2b/RBV) (Figura 2). El primer treball en aquesta línia va demostrar la presència d'aquest polimorfisme en aquells pacients que tenien una millor resposta al tractament amb IFN/RBV (22). Posteriorment, aquest estudi es va ampliar amb els treballs de Tanaka i Suppiah (23, 24), que van identificar variants genètiques

associades a la no-resposta en tractaments basats en IFN i també van identificar una expressió reduïda d'*IL28B* en cèl·lules mononuclears de sang perifèrica (CMSP). Curiosament, en un estudi publicat per Honda, els pacients infectats per VHC amb genotips d'*IL28B* no responedors presentaven una expressió incrementada dels gens estimulats mitjançant interferó (gens *IGSs*). Això podria implicar que, degut a la infecció, els gens hepàtics IGS fossin més induïbles en pacients no responedors (25). En els estudis de GWAS més recents, Clark i col·laboradors van observar que el genotip *IL28B* amb una resposta pobra estava associat amb una disminució dels nivells de *LDL-C* (26), observació similar a la que, prèviament, havia estat publicada pel grup de Pineda en relació a pacients coinfectats amb VIH/VHC (27). Les troballes referides a aquest polimorfisme en el camp de la coinfecció han estat validades recentment en una mostra més petita de malalts coinfectats (28).

Figura 2. Al·lel de risc en funció de la resposta al tractament de l'hepatitis C.



Com a conclusions, podem dir que l'observació del polimorfisme en el gen *IL28B* s'ha implementat en el camp de l'hepatologia: *IL28B* ha esdevingut el primer marcador genètic per al pronòstic de resposta al tractament amb IFN/RBV. S'estan realitzant altres estudis que consideren les noves molècules que estan sortint al mercat per al tractament d'aquesta infecció. Cal remarcar el fet que determinades variants en el gen que codifica per *IL28B* s'han associat amb la possibilitat d'un aclariment espontani del VHC després de la infecció aguda amb els genotips més comuns de resposta. Aquestes associacions en canvi, són menys evidents en el cas dels individus coinfectats amb VIH i VHC, sense que existeixi una associació signifi-

va aparent entre el genotip *IL28B* i l'eliminació de la infecció per VHC en pacients VIH.

La FDA recomana el test farmacogenètic previ a l'inici del tractament o quan es torna a prescriure el tractament amb interferon-pegilat-alfa 2b. Avui dia, aquesta és la informació que facilita la FDA en les fitxes tècniques tant d'aquest fàrmac com d'una de les noves mol·lècules inhibidores de proteasa, el telaprevir.

4. Conclusions

L'avenç més significatiu per a la pràctica clínica ha estat la correlació de la presència de l'al·lel *HLA-B*5701* amb la reacció d'hipersensibilitat a l'abacavir (RHSA), amb un valor predictiu negatiu (VPN) de la prova del 100% pel cas de l'abacavir en els pacients VIH. I també la correlació amb el SNP del gen *IL28B* (rs12979860) com a marcador genètic de resposta al tractament SVR davant de l'IFNPeg-alfa2b/RBV en pacients infectats per VHC. Pel que fa a la resta, l'aplicabilitat clínica és encara limitada: la multiplicitat de mecanismes fisiològics i la possibilitat d'interaccions amb diferents gens fa que es necessiti encara més informació i la validació en diferents poblacions si volem arribar a una medicina personalitzada basada en les dades genètiques.

5. Bibliografia

1. Grinspoon S *et al.* Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIVinfected adults. *NEJM*. 2005; 352:48-62.
2. Dube MP *et al.* Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy. *CID*. 2003; 37:613-27.
3. Manuel O *et al.* Treatment of dyslipidaemia in HIVinfected persons. *Expert Opin Pharmacother*. 2005; 6:1619-45.
4. Easterbrook PJ *et al.* Epidemiological risk factors for hypersensitivity reactions to abacavir. *HIV Med*. 2003; 4:321-4.
5. Kuhn MJ *et al.* The PREDICT study: a randomized double-blind

comparison of contrast-induced nephropathy after low- or isoosmolar contrast agent exposure. *AJR Am J Roentgenol*. 2008; 1:151-7.

6. Saag M *et al.* Study of Hypersensitivity to Abacavir and Pharmacogenetic Evaluation Study Team. High sensitivity of human leukocyte antigen-*b*5701* as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis*. 2008; 7:1111-8.
7. Arnedo M. *HLA-B*5701* and hypersensitivity reactions to abacavir. Study methods and clinical relevance. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2008; 26 Supl 4:34-39.
8. Busti AJ, Hall RG, Margolis DM. Atazanavir for the treatment of human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy*. 2004; 24:1732-47.
9. Rotger M, Taffe P, Bleiber G, Gunthard HF, Furrer H, Vernazza P, *et al.* Gilbert syndrome and the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia. *J Infect Dis*. 2005; 192:1381-6.
10. Haas DW, Ribaldo HJ, Kim RB, Tierney C, Wilkinson GR, Gulick RM, *et al.* Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. *AIDS*. 2004; 18:2391-400.
11. Haas DW, Smeaton LM, Shafer RW, Robbins GK, Morse GD, Labbe L, *et al.* Pharmacogenetics of long-term responses to antiretroviral regimens containing Efavirenz and/or Nelfinavir: an Adult Aids Clinical Trials Group Study. *J Infect Dis*. 2005; 192:1931-42.
12. Rotger M, Colombo S, Furrer H, Bleiber G, Buclin T, Lee BL, *et al.* Influence of *CYP2B6* polymorphism on plasma and intracellular concentrations and toxicity of efavirenz and nevirapine in HIV-infected patients. *Pharmacogenet Genomics*. 2005; 15:1-5.
13. Motsinger AA, Ritchie MD, Shafer RW, Robbins GK, Morse GD, Labbe L, *et al.* Multilocus genetic interactions and response to efavirenz-containing regimens: an adult AIDS clinical trials group study. *Pharmacogenet Genomics*. 2006; 16:837-45.
14. di Iulio J *et al.* Swiss HIV Cohort Study. In vivo analysis of efavirenz

- metabolism in individuals with impaired *CYP2A6* function. *Pharmacogenet Genomics*. 2009 Apr; 19(4):300-9.
15. Ray AS, Cihlar T, Robinson KL, Tong L, Vela JE, Fuller MD, *et al*. Mechanism of active renal tubular efflux of tenofovir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50:3297-304.
 16. Vidal F, Domingo JC, Guallar J, Saumoy M, Cordobilla B, Sanchez dLR, *et al*. In vitro cytotoxicity and mitochondrial toxicity of tenofovir alone and in combination with other antiretrovirals in human renal proximal tubule cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50:3824-32.
 17. Arnedo M, Taffe P, Sahli R, Furrer H, Hirschel B, Elzi L, *et al*. Contribution of 20 single nucleotide polymorphisms of 13 genes to dyslipidemia associated with antiretroviral therapy. *Pharmacogenet Genomics*. 2007; 17:755-64.
 18. Rotger M *et al*. Swiss HIV Cohort Study. Contribution of genome-wide significant single- nucleotide polymorphisms and antiretroviral therapy to dyslipidemia in HIV-infected individuals: a longitudinal study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009; 6:621-8.
 19. L Egaña-Gorroño, E Martínez, B Cormand, T Escribà, JM Gatell, M Arnedo. Impact of genetic factors on dyslipidemia in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy. *AIDS*. 2013; 27: 529-538.
 20. M Rotger et al for the MAGNIFICENT Consortium, INSIGHT and the Swiss HIV Cohort Study Contribution of genetic background, traditional risk factors and HIV-related factors to coronary artery disease events in HIV-positive persons, *Clin Infect Dis*. 2013;1:112-21.
 21. M Arnedo and JM Gatell. Dyslipidemia and cardiovascular disease in HIV infection: a pharmacogenetic approach. *Review Journal of European Infectious Disease* 2012:123-127.
 22. Ge D *et al*. Genetic variation in *IL28B* predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009; 7262:399-401.
 23. Tanaka Y *et al*. Genome-wide association of *IL28B* with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis

C. Nat Genet. 2009; 10:1105-9.

24. Suppiah V *et al.* International Hepatitis C Genetics Consortium (IHCGC). *IL28B*, *HLA-C*, and *KIR* variants additively predict response to therapy in chronic hepatitis C virus infection in a European Cohort: a cross-sectional study. PLoS Med. 2011; 9:e1001092.
25. M. Honda *et al.* Hepatic ISG expression is associated with genetic variation in interleukin 28B and the outcome of IFN therapy for chronic hepatitis C. Gastroenterology 139, 499 (Aug, 2010).
26. P. J. Clark *et al.* Interleukin 28B polymorphisms are the only common genetic variants associated with low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in genotype-1 chronic hepatitis C and determine the association between LDL-C and treatment response. J Viral Hepat. 2012 May; 19, 332.
27. J. A. Pineda *et al.* Low-density lipoprotein receptor genotyping enhances the predictive value of IL28B genotype in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. AIDS. 2011 May 12.
28. Vidal F *et al.* Pharmacogenetics of Efficacy and Safety of HCV Treatment in HCV-HIV Coinfected Patients: Significant Associations with *IL28B* and *SOCS3* Gene Variants. PLoS One. 2012; 11:e47725.

Memòria 3:

FARMACOGENÈTICA I TERÀPIA EN PSIQUIATRIA

1. Antecedents

En el camp de la psiquiatria, la manca de marcadors biològics per al diagnòstic, pronòstic i tractament dels pacients dificulta enormement la tasca de l'especialista a l'hora de dur a terme una teràpia que resulti veritablement eficaç. Des del descobriment dels fàrmacs antipsicòtics i antidepressius durant els anys 50, s'ha comercialitzat una gran quantitat de principis actius que pertanyen a aquestes dues categories farmacològiques. Després de més de mig segle, no disposem de cap fàrmac que demostrï ser del tot eficaç i sense efectes secundaris. Cada vegada es creu més probable l'existència, per a cadascuna de les patologies descrites, de múltiples subtipus moleculars que no només comparteixen símptomes, sinó també determinades característiques biològiques. En aquest sentit, caldria deixar enrere l'època del desenvolupament farmacològic orientat a tractar un nombre elevat de pacients i dirigir els esforços cap a una farmacologia més personalitzada, eficaç i amb un registre d'indicacions més precís.

Les diferències en les respostes als psicofàrmacs vénen determinades per múltiples factors, incloent-hi els farmacològics (tipus de fàrmac, dosi, interacció amb altres fàrmacs, etc.), els demogràfics (sexe, edat, etc.) i els ambientals (tabac, dieta, exercici físic, etc.). De tota manera, malgrat tenir en compte tots aquests factors, seguim trobant una gran variació interindividual, deguda principalment a les característiques genètiques de cada pacient. Existeixen polimorfismes genètics que afecten la farmacocinètica d'un fàrmac, pel que fa a la seva absorció, distribució, metabolisme o excreció, donant lloc, doncs, a canvis en la resposta farmacològica esperada. Alhora, hi ha alteracions en aquesta resposta que poden ser conseqüència de la presència de variants en els gens que determinen la farmacodinàmia del fàrmac; és a dir, variants que alteren el mode d'acció del fàrmac, per exemple a nivell dels seus receptors.

La farmacogenètica és la ciència que s'encarrega d'identificar aquells marcadors genètics rellevants que contribueixen a la variabilitat de la resposta

farmacològica. El seu objectiu principal és la creació d'una eina predictiva que permeti dur a terme un tractament individualitzat més segur i eficaç. La manca d'eficàcia dels fàrmacs i l'aparició d'efectes adversos en els malats psiquiàtrics condueixen moltes vegades a incomplir la teràpia, a la recaiguda i al consegüent empitjorament del pronòstic. Això es dona sobretot en aquells individus que no tenen consciència d'enfermetat, com ara els pacients amb esquizofrènia. Històricament, els psiquiatres han seguit estratègies empíriques basades en un procés de prova-error a l'hora de seleccionar el fàrmac més adequat i de fer l'ajustament òptim de la dosi en cada pacient. És freqüent començar amb dosis baixes per, posteriorment, anar augmentant-les a poc a poc amb l'objectiu de minimitzar els efectes secundaris. Això no obstant, aquestes estratègies demanen un interval de temps crític durant el qual el pacient pot continuar presentant la simptomatologia de la malaltia. Un predictor basat en les característiques genètiques del pacient incrementaria sensiblement la probabilitat de seleccionar un tractament farmacològic més efectiu des del començament, evitant així aquell període sense millora simptomatològica.

2. Investigació

Durant els darrers anys, els estudis farmacològics han experimentat un increment exponencial, alhora que se n'ha canviat el disseny i l'execució. Aquests estudis, que en un principi se centraven en un polimorfisme localitzat en un gen en concret, han anat evolucionant de manera vertiginosa cap a estudis on s'analitzen centenars de polimorfismes diferents localitzats en un ampli ventall de gens. Això, indubtablement, ha estat possible gràcies al coneixement més afinat de l'arquitectura global del genoma humà, els ràpids avenços en tecnologies de genotipat i a l'existència d'uns costos cada vegada més assequibles.

Existeixen diferents estratègies per a la recerca de polimorfismes relacionats amb la resposta farmacològica. Fins avui, l'estratègia més utilitzada és la d'estudiar polimorfismes funcionals en gens candidats. Es a dir, estudiar variants genètiques que determinen un canvi en la proteïna per a la qual codifiquen, i que es localitzen en gens relacionats amb la farmacocinètica o farmacodinàmia del fàrmac.

Malgrat que les benzodicepines són un dels psicofàrmacs més utilitzats, cal destacar la poca producció científica realitzada en aquest camp. Això és degut, en gran part, a l'homogeneïtat en la resposta davant d'aquests fàrmacs, que són eficaços en la majoria dels casos. Però aquest no és el

cas dels antidepressius, que produeixen una remissió total dels símptomes només en un terç dels pacients tractats, o dels antipsicòtics, que provoquen diferents efectes adversos en un número significatiu de pacients psicòtics. Aquests fets han donat lloc a una extensa producció científica en l'àrea farmacogenètica d'aquests dos grups de psicofàrmacs, que comparteixen molts dels gens candidats estudiats (Taula 1).

3. Farmacogenètica relacionada amb la farmacodinàmia

Des del punt de vista del mecanisme d'acció, s'estudien les variants en els gens que augmenten o disminueixen l'activitat cerebral de dopamina i serotonina i que, d'aquesta manera, poden comportar canvis en l'eficàcia i seguretat d'aquests fàrmacs. Per exemple, els gens relacionats amb els seus receptors (*DRD2* o *5-HT2A*), el seu metabolisme (*COMT* o *MAO-A*) o el seu transport (*SLC6A4* o *SLC6A3*). La llista de polimorfismes en aquest tipus de gens candidats és aclaparadora. Existeixen resultats de metaanàlisis que destaquen exemples de variants genètiques associades a una millor resposta al tractament amb antidepressius (*TPH2 T/T*, *BDNF 66Met* o *5-HTTLPR L*) o associades a una menor aparició d'efectes adversos (*5-HTTLPR L* o *HTR2A-1438A [102T]*). Concretament, pel que fa als antipsicòtics, existeixen resultats prometedors per a alguns polimorfismes associats a una major eficàcia (*DRD2-141C Ins/Del*, *DRD3 Ser9Gly*, *HTR2A -1438G/A*, *5-HTTLPR* o *COMT Val108Met*) o a un major risc de patir determinats efectes adversos a aquesta medicació, com discinèsia tardana (*DRD2 Taq1A*, *DRD3 Ser9Gly*, *HTR2A T102C*) o augment de pes (*HTR2C C759T*).

4. Farmacogenètica relacionada amb la farmacocinètica

Des del punt de vista farmacocinètic, molts psicofàrmacs són metabolitzats o transportats pels mateixos sistemes. Un exemple clar és el del citocrom *P450*. S'han identificat molts polimorfismes en els gens d'aquesta família enzimàtica, que determinen la capacitat metabòlica del pacient i, per tant, les variacions de les concentracions plasmàtiques d'aquests fàrmacs. Un dels citocroms més rellevants, si parlem de psicofàrmacs, és el *CYP2D6*. Aquest citocrom és el principal metabolitzador de molts dels antipsicòtics, com ara la risperidona, clorpromazina o haloperidol, i també de molts antidepressius, com ara paroxetina, fluoxetina o nortriptilina. Es tracta d'un dels citocroms més polimòrfics, amb més de 100 variants descrites. En funció de

cadascuna d'elles, el pacient metabolitzarà de manera lenta, intermèdia, eficient o ultraràpida. Amb una dosi estàndard, els pacients amb metabolisme lent adquiriran nivells plasmàtics del fàrmac molt alts, augmentant així el risc de patir efectes adwersos. I, contràriament, en pacients amb metabolisme ultraràpid, no s'aconseguiran nivells plasmàtics mínims perquè la teràpia sigui eficaç. S'han publicat recomanacions per a la correcta dosificació de 14 antidepressius diferents tenint en compte el fenotip metabolitzador d'aquest citocrom, que ve determinat al seu torn per la presència de determinades variants genètiques. Per exemple, per dur a terme un tractament eficaç amb desipramina en pacients amb metabolisme lent, aquests haurien de ser tractats amb un 20% de la dosi estàndard, mentre que, en pacients ultraràpids, caldria administrar un 180% d'aquesta dosi.

5. Tests genètics disponibles

Des de fa gairebé una dècada, les empreses de biotecnologia s'han abocat a desenvolupar tests per conèixer les característiques genètiques individuals que poden ajudar a una millor predicció de l'eficàcia o toxicitat dels psicofàrmacs. L'any 2004, la FDA va aprovar l'ús del primer test genètic, l'AmpliChip® (Roche Diagnostics), que identifica 29 variants genètiques, a *CYP2D6* i *CYP2C19*, implicades en el metabolisme de vora el 25% dels fàrmacs prescrits, incloent-hi antipsicòtics, antidepressius i benzodiacepines. Aquest test va representar el punt de partida per al desenvolupament de molts d'altres tests, com ara el BRAINchip® (Progenika), que abraça citocroms com *CYP1A2* i *CYP2B6*, importants també en el metabolisme dels psicofàrmacs, el Neurofarmagen® (Biotics), que a més dels citocroms analitza les variants d'altres gens candidats que prediuen l'eficàcia o el risc de determinades reaccions adverses de 44 principis actius àmpliament utilitzats en els pacients amb esquizofrènia, trastorn bipolar i depressió, o el PGxPredict® (Transgenomic), que valora el risc genètic d'agranulocitosi en pacients tractats amb clozapina.

6. Conclusions

Malgrat que la utilitat clínica d'aquests estudis farmacogenètics sembla clara, la realitat mostra que cal ser previnguts. Determinar quines són les variants que realment juguen un paper rellevant és una tasca complexa. Molts dels resultats són encara contradictoris, degut en part a l'elevada heteroge-

neïtat dels mateixos entre els diferents estudis, pel que fa, per exemple, a la mida de la mostra, a les escales utilitzades per a la valoració de la resposta o als mètodes estadístics que han servit de base per establir les associacions. Actualment se segueix treballant per millorar les estratègies en la investigació amb l'objectiu de trobar associacions més consistents. Trobem un clar exemple d'això en el projecte nacional PEPs, en el que s'han reclutat, en diversos centres, més de 300 pacients amb un primer episodi psicòtic. Mitjançant la recollida prospectiva de variables de tot tipus, incloent-hi les clíniques neuropsicològiques, farmacològiques i genètiques, s'estudiarà la manera d'optimitzar les eines terapèutiques actuals. Existeixen, en l'àmbit internacional, altres projectes similars, com el STAR*D, el CATIE o el STEP*BD, que incideixen en la depressió major, l'esquizofrènia i el trastorn bipolar respectivament. En tots ells es realitza el reclutament d'un elevat nombre de pacients i es fa ús de tecnologies d'anàlisi massiu de polimorfismes, i s'espera, mitjançant estudis d'associació del genoma complet (GWAS), donar nova llum en aquest camp. En aquest sentit, s'han identificat nous polimorfismes en gens que no s'havien relacionat mai, abans, amb la resposta a antipsicòtics (*ANKK1* o *CNTNAP5*), o amb l'aparició d'efectes adversos al tractament amb antidepressiu (*SAGMIL*, *MAGI2* o *DTWDL*). Aquest fet posa de manifest la gran utilitat d'aquesta tecnologia de cara a identificar nous gens implicats en el mecanisme d'acció d'aquest fàrmacs i que poden, per tant, representar noves dianes terapèutiques. Cal destacar, doncs, la necessitat de desenvolupar eines potents que permetin l'anàlisi computacional, incloses les interaccions múltiples entre gens, i la interpretació de la quantitat ingent d'informació que genera aquest tipus d'estudis.

A mesura que s'avanci en el coneixement de noves variants rellevants en el tractament eficaç mitjançant psicofàrmacs, els tests genètics existents s'hauran d'anar renovant necessàriament fins que, en el futur, puguem disposar d'un potent test genètic que, juntament amb altres variables clíniques, permeti predir amb la major fiabilitat possible quin és el tractament farmacològic més eficaç i segur per a cada pacient.

7. Bibliografia

1. Clark SL *et al.* Pharmacogenomic study of side-effects for antidepressant treatment options in STAR*D. *Psychol Med.* 2012 Jun; 42(6):1151-62.

2. De Leon J, Susce MT, Murray-Carmichael E. The AmpliChip *CYP450* genotyping test: Integrating a new clinical tool. *Mol Diagn Ther.* 2006; 10(3):135-51.
3. De Leon J. The crucial role of the therapeutic window in understanding the clinical relevance of the poor versus the ultrarapid metabolizer phenotypes in subjects taking drugs metabolized by *CYP2D6* or *CYP2C19*. *J Clin Psychopharmacol.* 2007; 27(3):241-5.
4. Holsboer F. How can we realize the promise of personalized antidepressant medicines? *Nat Rev Neurosci.* 2008; 9(8):638-46.
5. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, Brockmüller J. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry.* 2004; 9(5):442-73.
6. Lafuente A, Bernardo M, Mas S, Crescenti A, Aparici M, Gassó P, Catalan R, Mateos JJ, Lomeña F, Parellada E. Dopamine transporter (DAT) genotype (VNTR) and phenotype in extrapyramidal symptoms induced by antipsychotics. *Schizophr Res.* 2007; 90(1-3):115-22.
7. Lafuente, A. Bases genéticas de la esquizofrenia. *JANO. Medicina y Humanidades.* 2009; 1722:25-31.
8. Lafuente A, Bernardo M, Mas S, Crescenti A, Aparici M, Gassó P, Deulofeu R, Mane A, Catalan R, Carne X. Polymorphism of dopamine D2 receptor (*TaqIA*, *TaqIB*, and *-141C Ins/Del*) and dopamine degradation enzyme (*COMT G158A*, *A-278G*) genes and extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia and bipolar disorders. *Psychiatry Res.* 2008; 161(2):131-41.
9. Laje G, McMahon FJ. Genome-wide association studies of antidepressant outcome: a brief review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011; 35(7):1553-7.
10. Mas S, Llerena A, Saiz J, Bernardo M, Lafuente, A. Strengths and weakness of pharmacogenetic studies of antipsychotic drugs: the potential value of the PEPs study. *Pharmacogenomics.* 2012; doi:10.2217/PGS.12.159.

11. Mas S, Lafuente A. Pharmacogenetics strategies: From candidate genes to whole-genome association analysis. Exploratory or confirmatory studies? *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2009; 7:59-69.
12. McClay JL *et al*. Genome-wide pharmacogenomic analysis of response to treatment with antipsychotics. *Mol Psychiatry*. 2011; 16(1):76-85.
13. McMahon FJ, Insel TR. Pharmacogenomics and personalized medicine in neuropsychiatry. *Neuron*. 2012; 74(5):773-6.
14. Möller HJ, Rujescu D. Pharmacogenetics–genomics and personalized psychiatry. *Eur Psychiatry*. 2010; 25(5):291-3.
15. Mrazek DA. Psychiatric pharmacogenomic testing in clinical practice. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010; 12(1):69-76.
16. Reynolds GP. The pharmacogenetics of antipsychotic treatment. *Handb Exp Pharmacol*. 2012; 212:213-39.
17. Tiwari AK, Souza RP, Müller DJ. Pharmacogenetics of anxiolytic drugs. *J Neural Transm*. 2009; 116(6):667-77.
18. Schosser A, Kasper S. The role of pharmacogenetics in the treatment of depression and anxiety disorders. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009; 24(6):277-88.
19. Weizman S, Gonda X, Dome P, Faludi G. Pharmacogenetics of antidepressive drugs: a way towards personalized treatment of major depressive disorder. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2012; 14(2):87-101.
20. Zhang JP, Malhotra AK. Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011; 7(1):9-37.

Taula 1. Exemples d'associacions en gens candidats comuns en la farmacogenètica d'antipsicòtics i antidepressius.

Gen Candidat (SNP)	Implicació biològica	Antipsicòtics	Antidepressius
<i>Farmacodinàmia</i>			
SLC6A4	Transport de serotonina	Resposta a clozapina, risperidona i haloperidol	Resposta, tractament i remissió
5HT2A rs6313 (T102C)	Receptor de serotonina	Resposta a clozapina, risperidona i aripiprazol Risc de discinèsia tardana	Resposta al tractament amb IRSS en asiàtics
A-1438G (rs6311)		Resposta a clozapina i haloperidol. Risc de discinèsia tardana	Resposta a paroxetina Resposta al tractament amb IRSS en asiàtics
His452Tyr (rs6314)		Resposta a clozapina	Resposta al tractament
5HT6 Rs1805054 C267T	Receptor de serotonina	Resposta a clozapina i risperidona	Resposta al tractament
SLC6A3 (40-bp VNTR)	Transport de dopamina	Risc d'extrapiramidisme	Resposta menor o més lenta a diversos antidepressius
DRD2 (Taq1A, rs1800497)	Receptor de dopamina	Resposta i risc de discinèsia tardana	No associat
COMT (Val108Met; rs4680)	Metabolisme dopamina i noradrenalina	Resposta al tractament Risc d'extrapiramidisme i discinèsia tardana	Millor resposta a mirtazapina, paroxetina, fluoxetina i fluvoxamina
<i>Farmacocinètica</i>			
CYP2D6	Metabolisme de múltiples antidepressius i antipsicòtics	Eficàcia del tractament amb diversos antipsicòtics. Major risc d'extrapiramidisme i discinèsia tardana	Risc d'efectes adversos amb amitriptilina Major resposta a escitalotram Major eficàcia de venlafaxina
CYP1A2	Metabolisme de múltiples antidepressius i antipsicòtics	Major risc de discinèsia tardana	Resposta a paroxetina
ABCB1 (MDR1)	Glicoproteïna-P. Transport de fàrmacs a nivell de la barrera hematoencefàlica	Resposta a risperidona	Resposta al tractament i risc d'efectes adversos

Memòria 4:

FARMACOGENÈTICA I TERÀPIA ANTICOAGULANT I ANTIAGREGANT PLAQUETÀRIA

1. Introducció

A Espanya hi ha més de 600.000 persones en tractament amb Sintrom® i cada any se n'incrementa el nombre. La prescripció de clopidogrel com a antiagregant és molt habitual en pacients a qui s'ha implantat un *stent* i també com a tractament preventiu en els pacients de risc per tal d'evitar trombosis. L'àcid acetilsalicílic, en dosis baixes, és recomanat com a tractament preventiu per a persones de més de 65 anys, encara que no tinguin cap patologia.

Aquets medicaments tenen una provada efectivitat i es disposa d'una molt àmplia experiència clínica. No obstant això, hi ha molts pacients que, seguint les dosis habituals, presenten hemorràgies, trombosis que no es curen o, en el cas de l'àcid acetilsalicílic en tractament crònic, el nombre d'hemorràgies supera el nombre prevencions de trombosi. Aquesta resposta inesperada d'efectes secundaris, que a vegades pot ser greu, és deguda principalment a dues causes. La primera causa són els polimorfismes genètics del pacient que condicionen la síntesi d'enzimes involucrades en el metabolisme dels fàrmacs i que els confereix una major o menor activitat, cosa que ens fa preveure canvis en les concentracions plasmàtiques esperades. I la segona causa és la interacció de medicaments, ja que molts d'ells poden actuar com a inhibidors o inductors de la síntesi d'enzimes involucrades en el metabolisme d'altres medicaments i, si es dona el cas, això pot derivar en reaccions adverses a vegades molt greus.

Considerem que els coneixements actuals de farmacogenètica estan, pel que fa a molts fàrmacs, a un nivell d'evidència clínica més que demostrada, cosa que justifica la seva aplicació en medicina assistencial. S'evitarien, així, moltes reaccions adverses que a part dels efectes negatius per al pacient, suposen un forta despesa per a la sanitat degut als costos derivats de la reacció adversa i al cost dels medicaments que no han fet efecte. Dades del CDC-USA indiquen que l'any, als EUA, es van produir 700.000 ingressos a urgències per reaccions adverses als medicaments, de pacients

correctament medicats seguint els protocols. D'entre aquests, 120.000 van ser hospitalitzats i el cost per al sistema de salut va ser de 3.500 milions de dòlars. Extrapolant-ho a la població d'Espanya, estaríem parlant d'uns 20.000 casos/any.

La FDA–USA obliga a posar, en el fulletó i la fitxa tècnica de més de 150 principis actius, informació farmacogenètica, recomanant les proves que cal realitzar. Això afecta uns 500–600 medicaments que es troben al mercat, entre els quals trobem els relacionats amb la warfarina (equivalent al Sintrom® a Espanya) i el clopidogrel.

A tall de conclusió, recomanem la utilització de la farmacogenètica com a eina de rutina en la clínica del tractament anticoagulant i antiagregant, donades les greus conseqüències que pot comportar l'administració generalitzada de la dosi estàndard sense conèixer els polimorfismes genètics de les enzimes involucrades en el metabolisme dels fàrmacs. A més, cal consultar bases de dades que informin sobre les interaccions entre els medicaments que componen la medicació de cada pacient, amb la finalitat d'aplicar una terapèutica personalitzada.

Cal una terapèutica personalitzada per tal de prescriure el medicament adequat i la dosi correcta per a cada pacient, d'acord amb els seus gens i tenint en compte les interaccions entre els diferents fàrmacs de la seva medicació.

2. Anticoagulants antagonistes de la vitamina K

L'acció farmacològica anticoagulant dels derivats de la cumarina es basa en la seva inhibició, mitjançant un mecanisme competitiu, del “complex de la vitamina-k-reductasa”, cosa que evita que la VK-2,3-epòxid emmagatzemada en el fetge es transformi en la forma activa VKH2, coenzima de la carboxilasa. Dintre d'aquesta família d'anticoagulants orals, els més utilitzats són la warfarina als EUA (Coumadin®) i l'acenocumarol (Sintrom®) a Espanya, mentre que en altres països europeus l'ús d'aquests dos anticoagulants és variable, no pas degut a criteris farmacològics, sinó d'acord amb la implantació en el mercat de les distribuïdores de productes farmacèutics. A Espanya, més de 600.000 persones són tractades amb Sintrom®.

El primer concepte que cal tenir clar és que, en tots dos fàrmacs, el principi actiu és la seva mol·lècula en forma directa, sense necessitat que sigui transformada en el fetge en el compost actiu. La seva acció terapèutica ve condicionada per dos mecanismes. El primer, a través de la Fase I de la detoxificació hepàtica, on el *CYP2C9* és el *CYP* involucrat més important. Segons la seva activitat, aquest *CYP* condiciona un metabolisme “normal”,

EM (metabolitzador extensiu), o bé un metabolisme una mica més “lent” en els portadors de SNPs, IM (metabolitzador intermedi), o bé un metabolisme “pobre”, PM. Administrant dosis òptimes per als EM, els pacients que no siguin EM tindran una major persistència dels fàrmacs a la sang (major $t_{1/2}$) i, com a conseqüència, patiran un alt risc de processos hemorràgics. Per altra banda, la seva acció no és directa sobre determinats factors de la coagulació, sinó indirecta per la seva inhibició del “complex de la vitamina-k-reductasa” i, per tant, els SNPs que afectin al gen *VKORC1* que el codifica, modificaran també l’efectivitat del fàrmac en funció de si confereixen una capacitat enzimàtica EM, IM o PM. Tenim, doncs, un mecanisme d’acció que pot ser aplicat a la pràctica seguint dues vies. Hi ha dades que ens diuen que, segons les variabilitats individuals (polimorfismes genètics) dels pacients, les dosis de warfarina per obtenir un INR dintre del marge adequat poden oscil·lar entre 0,6 i 1,5 mg/dia, cosa que ens porta a pensar que és temerari començar el tractament partint d’una dosi estàndard, igual per a tots els pacients.

Gen *CYP2C9*

L’activitat de l’enzima Citocrom 2C9 (*CYP2C9*) depèn de polimorfismes genètics (SNPs) que poden produir-se en el gen *CYP2C9*, que regula la seva síntesi. El gen del *CYP2C9* es troba en el cromosoma 10. El seu nom com a enzima és limoneno-6-monooxigenasa. E.C. 1.14.13.80. Es localitza en el reticle endoplàsmic i el trobem, sobretot, en el fetge. D’entre els SNPs descrits, només s’ha demostrat alguna interacció farmacològica respecte dels al·lels *2 i *3. L’al·lel *CYP2C9**2 presenta el SNP (3608C>T) i el canvi d’aminoàcids és (R144C). L’al·lel *CYP2C9**3 presenta el SNP (42614A>C) i el canvi d’aminoàcids és (I359L). A la població espanyola, la freqüència d’aquests al·lels és similar a l’europea: un 12% per a l’al·lel *2 i un 6,2% per al *3.

Gen *VKORC1*

El gen *VKORC1* codifica la proteïna *VKORC1* (Vitamin-K-epOxide-Reductase-Complex1), que comprèn les dues enzimes que converteixen la VK-2,3-epòxid inactiva, emmagatzemada en el fetge, en *VKH2*, és a dir, en VK-hidroquinona activa. Ja hem dit que els anticoagulants cumarínics inhibeixen aquest enzim. El *VKORC1* és una proteïna de 163 aminoàcids (18kDa) integrada a membranes i localitzada principalment en el reticle endoplàsmic, i el seu mRNA s’expressa en un ampli espectre de teixits. El

gen *VKORC1* va ser identificat, permetent l'estudi dels seus SNPs i de la seva relació amb els mecanismes de la coagulació, l'any 2004 per dos grups que van publicar dos treballs correlatius en el mateix número de la revista *Nature*, Ros *et al.* (1) i Li *et al.* (2). Partint de la seqüenciació completa del gen *VKORC1*, no s'ha detectat la presència de variants exòniques que influeixin en la codificació de proteïnes amb activitat alterada. S'han detectat, això sí, SNPs no codificants que s'associen a diferents activitats. Entre els més freqüents, trobem el *VKORC1* (1173C>T), el *VKORC1* (3730G>A) i el *VKORC1* (-1639G>A). Mentre que els SNPs del *CYP2C9* tenen una incidència del 10-15% de les respostes individuals als fàrmacs, els SNPs del *VKORC1* tenen una incidència del 25%.

Donada la seva incidència en la població blanca, a la pràctica els estudis es concentren en el polimorfisme (-1639G>A). Es tracta d'un polimorfisme que es troba a la regió promotora del gen i la seva conseqüència és una menor activitat de la proteïna-enzima codificada. Mitjançant estudis de laboratori, s'ha observat que l'al·lel G és aproximadament un 44% més actiu que l'al·lel A. Es pensa que, en el cas de l'al·lel A, el defecte en aquest promotor condiona la síntesi de menys còpies del mARN i, en última instància, de l'enzima. La seva freqüència en la raça blanca és de vora el 40%, però en poblacions asiàtiques pot arribar al 90%. Això explicaria per què en aquestes poblacions s'ha reportat que, per normalitzar el seu INR, es necessita una dosi molt menor de warfarina que la subministrada a la població blanca dels Estats Units d'Amèrica (EUA) o a l'europea. En termes pràctics, doncs, podem dir que els pacients amb el genotip A responen amb dosis inicials inferiors a les necessàries per als portadors de l'al·lel G. En els heterozigots l'efecte és intermedi. L'al·lel A en estat heterozigot (G/A) requereix, orientativament, un 28% menys de dosi de warfarina que el G/G (20). La seva determinació influeix aproximadament en un 16% de les necessitats d'ajustament de dosi. Malgrat que la seva freqüència varia molt segons les poblacions, el genotip G/A sol tenir una freqüència de 15-20% i el G/G, en població blanca, de l'1%.

L'*International Warfarin Pharmacogenetics Consortium* ha realitzat un important estudi amb 4043 pacients, publicat l'any 2009, classificant-los d'acord amb les seves variants genètiques i tenint en compte la resposta coagulant segons la dosi de warfarina. Han elaborat un algoritme segons el qual es determina la dosi que cal administrar, d'acord amb la conjunció del genotip del *CYP2C9* amb el *VKORC1* (3).

Per subratllar la importància que té l'ajustament de la dosi en funció dels tests genètics, a la Taula 1 (manllevada de Sconce *et al.* [4]) es poden observar els importants canvis de dosis segons els SNPs dels dos gens citats.

3. Antiagregants plaquetaris

En el procés de coagulació sanguínia, el procés d'agregació de les plaquetes té una gran importància. Si aquest mecanisme s'inhibeix, es produeix un efecte anticoagulant. Els fàrmacs d'aquest grup es coneixen amb el nom d'antiagregants plaquetaris, i el més utilitzat és el clopidogrel.

Clopidogrel (Plavix®)

El clopidogrel és un inhibidor específic de l'agregació plaquetària, dels que s'anomenen "de segona generació". És una tienopridina de segona generació i és un inhibidor del factor plaquetari $P2Y_{12}$ que inhibeix irreversible i selectivament la unió de l'ADP al seu receptor plaquetari i la subsegüent activació del complex de les glicoproteïnes IIb/IIIa, regulada per l'ADP. No inhibeix l'acció de la fosfodiesterasa. La seva acció s'inicia entre 1-2 hores després de la ingestió i, després de dosis repetides, pot efectuar una inhibició substancial de l'agregació plaquetària. El seu estat d'equilibri s'assoleix al cap de 3-7 dies. El seu nom comercial actual és Plavix® i es presenta en dosis de 75 mg, recomanant-se una dosi diària.

El primer concepte que cal tenir en compte és que el clopidogrel és un profàrmac, és a dir, la seva acció antiagregant –i, per tant, anticoagulant– no l'efectua la mol·lècula del fàrmac *per se*, sinó un dels seus metabòlits, que es forma gràcies a l'acció del *CYP2C19* de la fase I de la detoxificació hepàtica. Així, doncs, l'esquema mental que cal aplicar quan interpretem les proves farmacogenètiques, és l'oposat al que aplicàvem per als anticoagulants cumarínics. Efectivament, així com hem vist que en els cumarínics els efectes eren conseqüència directa del fàrmac i que, per tant, calia donar dosis menors als pacients PM o IM ja que amb les dosis estàndard dels wt corrien el risc d'hemorràgies, en el cas del clopidogrel, l'esquema mental que hem d'aplicar és l'oposat: en els pacients amb PM o IM del *CYP2C19* hi haurà menys conversió al fàrmac actiu i, en conseqüència, menys acció antiagregant, és a dir, més risc de trombosi.

Gen *CYP2C19*

Hi ha tres genotips del *CYP2C19* que cal tenir en compte. N'hi ha dos que el metabolitzen més lentament, el *CYP2C19**2 (681G>A) i el *CYP2C19**3 (636G>A), per la qual cosa se sintetitza menys fàrmac actiu i una major quantitat es metabolitza a través de les esterases, transformant-se en metabòlit inactiu. S'ha deixat constància que els pacients amb aquests genotips

presenten més accidents que els pacients amb genotip wt. La seva freqüència és força variable, segons l'ètnia. El genotip wt *CYP2C19**1/*1 es presenta en el 74% de la raça blanca, en el 66% de la raça negra i en el 38% de l'asiàtica, i els al·lels *2/*2, *2/*3 i *3/*3, és a dir, els que són molt poc metabolitzadors, en el 2%, 4% i 12% respectivament. Hi ha força treballs sobre el tema, però citarem el Mega *et al.* (5) perquè està molt ben estructurat. En un estudi realitzat sobre 1477 pacients, van trobar poca resposta farmacològica en un 30% dels pacients i, quan es van fer els estudis farmacogenètics, es va descobrir que tots els pacients amb una resposta pobre eren portadors de, almenys, un al·lel *2 o *3, amb una reducció mitja del 32,4%. La conclusió va ser que els pacients amb els al·lels *2 i *3 presenten menys antiagregació i una taxa més elevada, més del doble, d'esdeveniments cardiovasculars, incloses trombosis en pacients portadors de *stents*. Fa poc, el polimorfisme 17 ha estat caracteritzat (9). Aquest polimorfisme confereix a l'enzima *CYP2C19* una molt alta activitat, i el seu efecte clínic és un major risc d'hemorràgia, pel fet d'haver-hi pics més alts de formació del fàrmac actiu. En aquests pacients, pot ser aconsellable la recerca d'un antiagregant alternatiu.

Prasugrel (Effien®)

El prasugrel, a l'igual del clopidogrel, també és un antiagregant plaquetari del grup de les tienopiridines i, per tant, és inhibidor del receptor plaquetari de l'ADP. Es tracta d'un antiagregant de l'anomenada tercera generació. Donat que també és un profàrmac, el seu metabolisme és semblant al del clopidogrel, eliminant-se majoritàriament a través de les esterases a compostos inactius i, en un percentatge minoritari del 15-20%, per acció dels *CYPs* 3A, 2B6, 2C9 i, principalment, 2C19. No obstant això, degut a les diferents vies de metabolització, es veu menys afectat pels polimorfismes del *CYP2C19*.

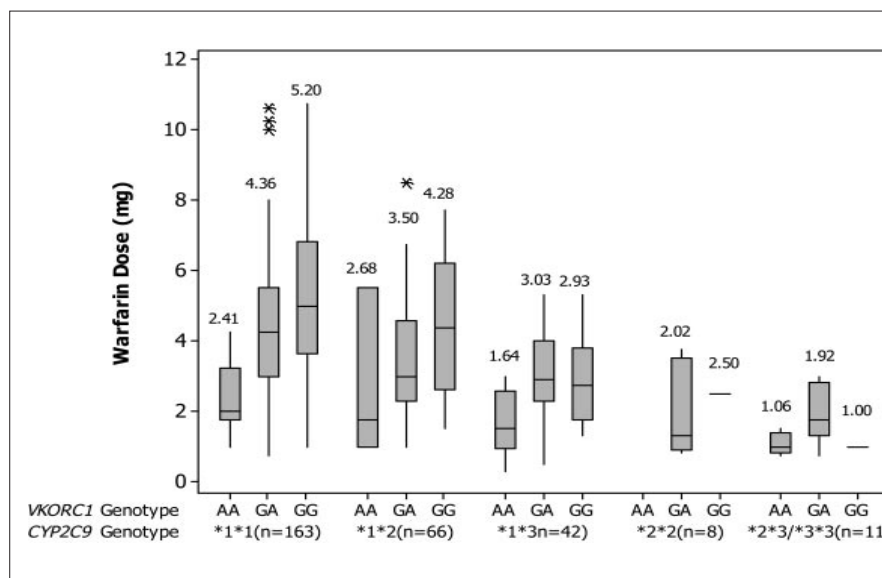
El treball més aprofundit que estudia les diferències entre prasugrel i clopidogrel és el que va ser realitzat pel grup TRITON-TIM, *Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction* (6). Van treballar amb un grup de 13608 pacients amb risc moderat-alt de patir una síndrome coronària aguda i tot tipus de patologies relacionades, i que eren previsibles candidats, a curt termini, a una intervenció quirúrgica de *by-pass* o de col·locació d'un *stent*.

Des de l'enfocament farmacogenètic, podem extreure una part positiva a partir del treball de Mega (7), de l'any 2009, on es demostra que pacients amb el *CYP2C19**2 poden tenir una bona acció terapèutica davant de les

dosis estàndard, cosa que obre una alternativa per a aquests pacients que, tal com hem descrit, tenen problemes amb el clopidogrel.

Recentment, s'han publicat, SA Scott *et al.* (8), les directrius per al tractament amb clopidogrel o prasugrel d'acord amb el fenotip del gen *CYP2C19*.

TAULA I



4. Bibliografia

1. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, Conzelmann E, Pelz HJ *et al.* Mutations in *VKORC1* cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature*. 2004; 427: 537-41.
2. Li T, Chank CY, Jin DY, Lin PJ, Khvorova A, Stafford DW. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. *Nature*. 2004; 427: 541-44.
3. The international Warfarin Pharmacogenetics Consortium. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *New Eng J Med*. 2009; 360(8): 753-64.

4. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, Avery P, Monkhouse L, King P, *et al.* The impact of *CYP2C9* and *VKORC1* genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood*. 2005; 106: 2329-33.
5. Mega J, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT *et al.* Cytochrome *P-450* polymorphisms and response to clopidogrel. *N Eng J Med*. 2009; 364(4):354-62.
6. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S *et al.* Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndrome. *New Eng J Med*. 2007; 357(20): 2001-15.
7. Mega JL, Close SL, Wiviott SD. Cytochrome *P450* genetic polymorphisms and the response to prasugrel: Relationship to pharmacogenetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation*. 2009; 119: 2553-60.
8. SA Scott *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Cytochrome *P450-2C19 (CYP2C19)* Genotype and Clopidogrel Therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2011; 90 (2): 328-332.
9. Sibbing D *et al.* Cytochrome *2C19*17* Allelic Variant, Platelet Aggregation, Bleeding Events, and Stent Thrombosis in Clopidogrel-Treated Patients with Coronary Stent Placement. *Circulation*. 2010; 121:512-518.

Memòria 5:

FARMACOGENÈTICA DEL TRACTAMENT AMB ESTATINES (ATEROSCLEROSI)

1. Introducció

Les estatines són un dels grups farmacològics d'ús més habitual. Segons dades de la memòria del CGCF de l'any 2009, a Espanya se'n van vendre més de 37 milions d'unitats i el cost va ser de més de 830 milions d'euros. Potser s'ha sacralitzat el fet de voler mantenir el colesterol per sota de 200 mg/dl, i sembla que això hagi esdevingut un objectiu primari de la salut. Però aquesta dada hauria de ser només una més d'entre les que cal tenir en compte per a l'avaluació de cada pacient, juntament amb moltes altres dades sobre la seva salut i hàbits de vida i la valoració dels factors de benefici/risc, abans de decidir-se per la seva prescripció.

A part de baixar els nivells de colesterol i millorar el risc de processos cardiovasculars, les estatines tenen, a més, altres efectes positius per a la salut que en fan recomanable la prescripció. No obstant això, també té efectes adversos, com tots els medicaments, i el més destacat és la producció de miàlgies i miopaties que poden arribar a ser greus, afectant un 10-12% dels qui les utilitzen, d'acord amb un informe recent d'un comitè d'experts que realitza una exhaustiva revisió de bases de dades sobre el tema (1). Prèviament havien aparegut desenes de publicacions sobre el problema i en el mateix sentit. Recordem només que el primer avís seriós es va produir amb la cerivastatina, que va ser retirada del mercat l'any 2001 en haver-se associat a més de 100 morts per rhabdomiciosi (2).

Davant de la gravetat dels fets i la dificultat de conèixer l'etiopatogènia de les miopaties associades a les estatines, es va dur a terme un GWAS (*Genome-Wide Association Study*), estudiant 300.000 SNPs en un grup de pacients amb estatines i miopatia i un grup equivalent de control sense estatines (3). Dels 300.000 SNPs, només 2 van resultar ser significatius, i ambdós del gen *SLCO1B1*. La pregunta obligada: quina proteïna codifica aquest gen? La resposta: la proteïna *OATP1B1*. Quina funció té aquesta proteïna? És la proteïna de transport transmembrana i d'influx que transporta les estatines de la sang a l'interior de l'hepatòcit. A partir d'aquest conei-

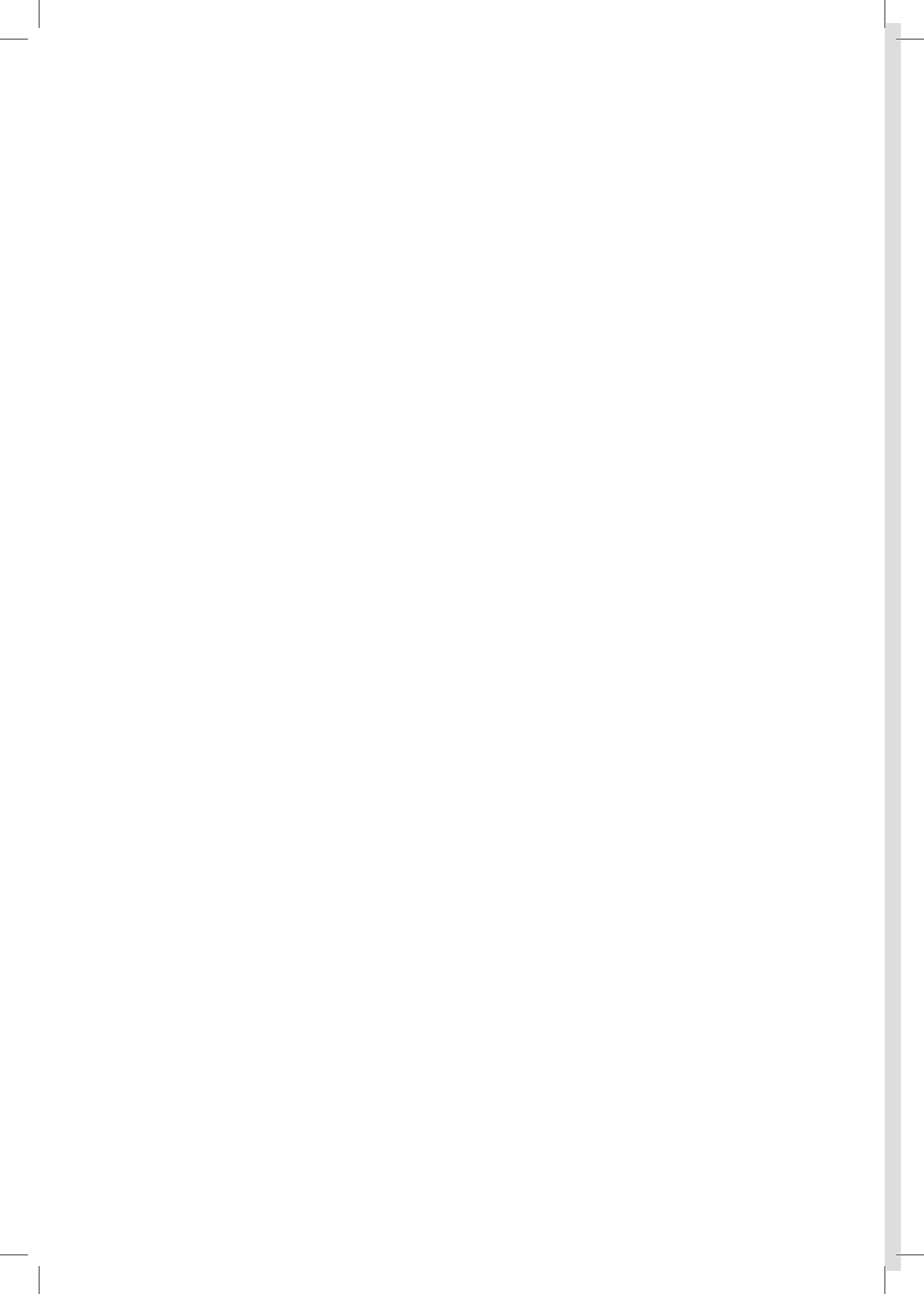
xement es va elaborar la teoria de la etiopatogènia de la miopatia, demostrada posteriorment mitjançant estudis experimentals i clínics. En penetrar amb molta menys proporció (que varia segons les estatines) en l'hepatòcit, la seva acció farmacològica és menor (pacients resistents al tractament) i, alhora, s'incrementa la seva presència a la sang i, per tant, també en altres òrgans i teixits, a uns nivells molts més alts que els experimentats en assaigs clínics. En el múscul, i en altres teixits, les estatines inhibeixen la síntesi de *CoQ10*, que és una mol·lècula clau en la cadena de transport electrònic mitocondrial, situada entre el complex 2 i el 3 i que és essencial per a la correcta producció d'ATP. Amb dèficit de *CoQ10*, es produeix menys ATP i molts radicals lliures, i aquesta és la causa de la miopatia.

2. Conclusions

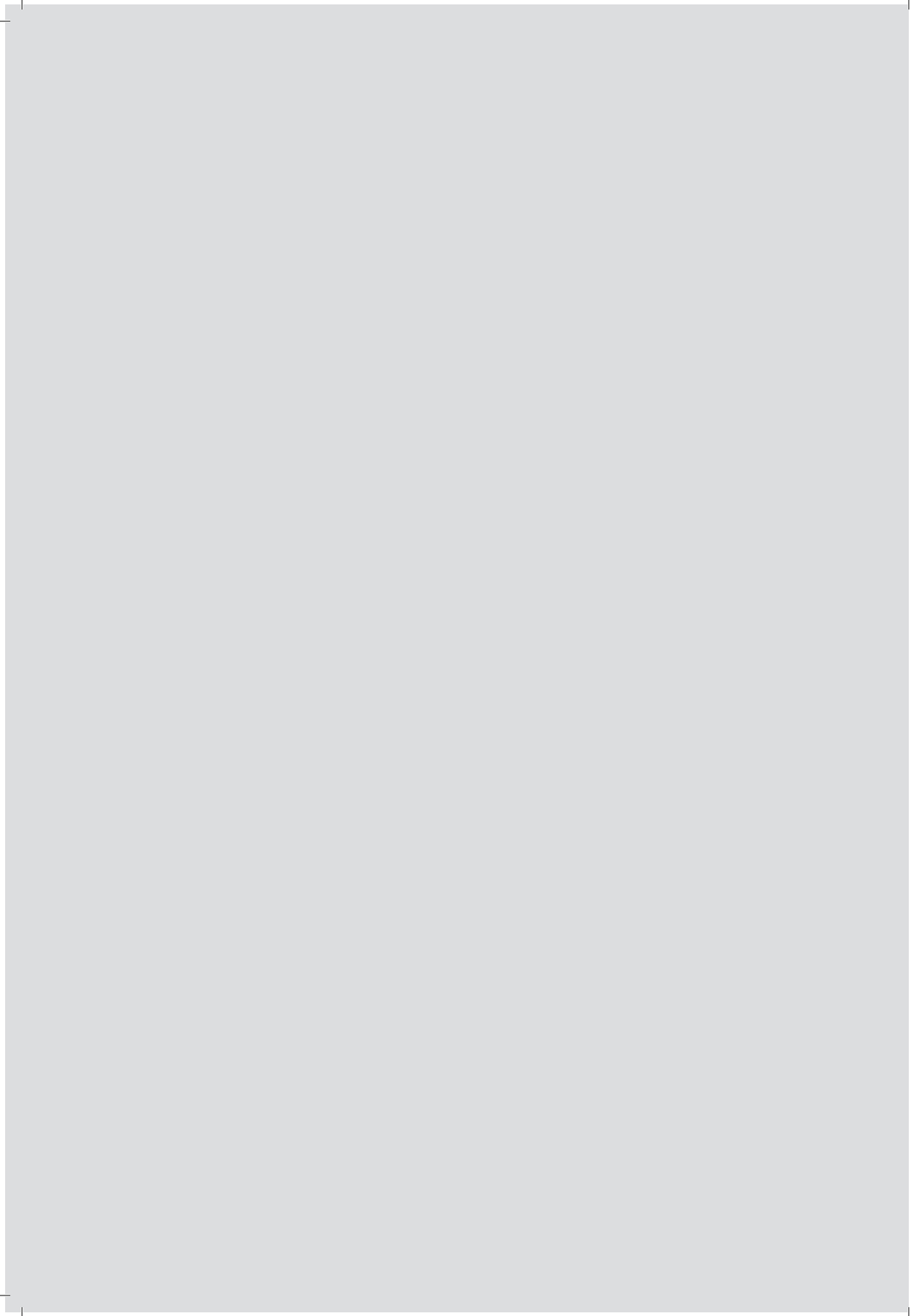
El pacients que presentin polimorfisme c.521T>C del gen *SLCO1B1* (rs4363657) no han de prendre estatines. Una vegada realitzats estudis posteriors al descobriment, i donada la seva importància en el procés i la seva freqüència en la població, es considera només aquest polimorfisme a l'hora de seleccionar la població que pot ser tractada amb estatines.

3. Bibliografia

1. Thura T Abd & Terry A Jacobson. Statin-induced myopathy: a review and update. *Expert Opin. Drug Saf.* 2011; 10(3):373-387.
2. Curt D Furberg and Bertram Pitt. Withdrawal of cerivastatin from the world market. *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2001; 2:205-207.
3. The SEARCH Collaborative Group. *SLCO1B1* Variants and Statin-Induced Myopathy. A Genome-wide Study. *N Engl J Med.* 2008; 359:789-99.







**REIAL ACADÈMIA DE FARMÀCIA DE CATALUNYA
(RAFC)**



LAS RECOMENDACIONES DE LA ACADEMIA

Comisión Científica de la RAFC:

- Dra. Montserrat Baiget
- Dr. Santiago Grau
- Dr. Francesc Jané
- Dr. Francisco Javier Luque
- Dr. Jesús Llenas
- Dr. Jaume Piulats
- Dr. Tomàs Pumarola
- Dr. Joan Sabater

Dirección de la Comisión: Dr. Jaume Piulats

Contacto: secretaria@rafc.cat



LAS RECOMENDACIONES DE LA ACADEMIA

DOCUMENTO - A

APLICACIONES DE LA FARMACOGENÉTICA EN LA PREVENCIÓN DE EFECTOS ADVERSOS Y EN LA OPTIMIZACIÓN Y MEJORA DE LA EFICACIA TERAPÉUTICA

Autores:

- Dra. Mireia Arnedo
- Dra. Montserrat Baiget
- Dr. Francesc Jané
- Dra. Amalia Lafuente
- Dr. David Páez
- Dr. Jaume Piulats
- Dr. Tomàs Pumarola
- Dr. Joan Sabater



APLICACIONES DE LA FARMACOGENÉTICA EN LA PREVENCIÓN DE EFECTOS ADVERSOS Y EN LA OPTIMIZACIÓN Y MEJORA DE LA EFICACIA TERAPÉUTICA

1. Objetivos

La Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya (RAFC) tiene fundamentalmente dos objetivos: a) la divulgación del conocimiento científico y b) el asesoramiento a las autoridades de nuestro país en aquellos aspectos farmacológicos y sanitarios que le son propios. El primer objetivo se realiza mediante las actividades científicas organizadas por las siete secciones de la Academia, actividades que quedan reflejadas en un amplio programa anual de conferencias y mesas redondas sobre temas científicos de actualidad. Por su parte, el papel asesor de la Academia se canaliza a través del trabajo de su Comisión Científica, comisión que decide que tema exige un posicionamiento de la RAFC, a fin de que autoridades, profesionales y público dispongan de una opinión profesional e independiente sobre una temática que considera prioritaria.

La Comisión Científica ha considerado que un tema importante, para mejorar la eficiencia farmacológica de los fármacos actuales, sería transmitir de forma clara y resumida los conocimientos y conclusiones que nos aporta la farmacogenética, es decir, como el perfil genético de una persona influye en la respuesta a un determinado tipo de fármaco.

En este informe se ha estudiado la relación entre la configuración genética y el efecto de fármacos en cinco áreas terapéuticas:

- **Cáncer**
- **Infecciones por VIH y VHC**
- **Psiquiatría**
- **Coagulación**
- **Aterosclerosis: estatinas**

El informe está formado por dos documentos (Documentos A y B). El Documento A contiene los objetivos, una introducción general a la farmacogenética y las “Recomendaciones de la Academia” que resumen las conclusiones a tener en cuenta en cada una de las cinco áreas farmacológicas analizadas. El Documento B, por su parte, permite una ampliación del conocimiento científico de los temas estudiados mediante cinco monografías que revisan aquellos marcadores genéticos de los que tenemos evidencias contrastadas de aplicación clínica.

2. Introducción a la Farmacogenética

Es bien conocido que la respuesta a un determinado medicamento por parte de distintos enfermos con una misma patología puede ser variable y afectar tanto a la respuesta terapéutica como a los eventuales efectos indeseables. Las causas pueden ser muchas, como por ejemplo: a) Las características del medicamento; b) La situación fisiológica (edad, sexo, raza, embarazo-lactancia) o patológica (insuficiencia renal o hepática, predisposición alérgica) del propio enfermo; c) La administración simultánea de dos o más medicamentos o d) La dieta, el alcohol, el tabaco o la exposición a los agentes contaminantes.

Todos estos factores pueden ser determinantes para cada caso particular. Sin embargo, en estos últimos años se ha observado un interés extraordinario en estudiar la influencia que pueden tener los distintos factores genéticos en la respuesta a los medicamentos, o más concretamente a sus principios activos o fármacos: es lo que conocemos como “farmacogenética”, y que últimamente se ha denominado de forma más amplia como “farmacogenómica”, que se fundaría en la suposición de que se puede predecir la respuesta de diferentes individuos a los medicamentos si se conoce su configuración genética. Con la secuenciación del genoma humano en el año 2003 y con las técnicas disponibles para su análisis, las posibilidades que se han abierto en este campo son enormes. Así, el número de fármacos a los que se puede aplicar una correlación entre una característica genotípica y su expresión fenotípica, respecto a sus efectos, ha crecido con gran rapidez, y ha contribuido a que se hable de una “medicina personalizada”. Aunque sería más preciso hablar de una “terapia personalizada”, ya que la medicina ha de ser siempre personalizada al tratarse de un enfermo individual.

Principios básicos

Cuando se habla de farmacogenética o farmacogenómica se han de tener en cuenta dos principios básicos: a) La respuesta a los medicamentos es generalmente el resultado de una combinación de la influencia de los genes primarios, genes secundarios y factores ambientales, y b) Las variaciones de las respuestas a los fármacos de origen genético mejor conocidas son las de carácter monogénico que divide la población en grupos en función de la presencia o ausencia (actividad o inactividad) de este carácter. El principal marcador genético es el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP, *Single Nucleotide Polymorphism*)

Posibilidades de polimorfismos genéticos

- a) **En el metabolismo de los fármacos.** Los fármacos son transformados y eventualmente eliminados del organismo por diferentes sistemas enzimáticos como oxidaciones, reducciones, hidrólisis y/o por conjugaciones, como por ejemplo con ácido glucurónico. En casi todos los genes que codifican los enzimas que producen estas reacciones se han observado polimorfismos genéticos que han permitido clasificar la población susceptible para cada fármaco en: 1) Actividad normal (“extensive”) (75-85% de la población) que son homocigotos para los enzimas de tipo salvaje (“wild”) considerado como el normal, o heterocigotos con otros polimorfismos que no modifican la actividad del enzima. 2) Intermedia (“intermediate”) (10-15% de la población), que son heterocigotos con un alelo normal y uno sin actividad. 3) Lenta “poor”) (5-10% de la población), que son portadores de alelos con actividad muy disminuida o con pérdida de la función, y 4) Ultrarápida (1-10% de la población), que son portadores de genes activos duplicados o multiplicados. De las diferentes reacciones metabólicas hay una que tiene una importancia decisiva por su amplitud (número de fármacos involucrados) y versatilidad (capacidad de adaptación): la oxidación, que se desarrolla esencialmente en lo que se conoce como “sistema oxidativo microsomal hepático”. Los enzimas oxidativos son hemoproteínas de una familia muy amplia (superfamilia) conocida como el sistema del citocromo P 450, que se designan con el prefijo CYP (de *cytochrome P*) seguido de una serie de cifras y letras. Se han descrito más de 1000 citocromos P 450, de los cuales aproximadamente 50 son activos en la especie humana; 3 familias (CYP1,

CYP2 y CYP3) y entre 8 y 10 isoformas son las que participan en el metabolismo de la mayoría de los fármacos.

- b) En las dianas farmacológicas (receptores).** Se conocen actualmente un gran número de polimorfismos genéticos que afectan los receptores y otras dianas farmacológicas, como los receptores beta-adrenérgicos bronquiales y vasculares, los receptores de la dopamina y la serotonina (y el transportador de esta última) en el sistema nervioso central, o los canales iónicos. La trascendencia de estos polimorfismos respecto al tratamiento farmacológico habitual en clínica es todavía materia de debate. En este apartado, se ha establecido la existencia de numerosos receptores o biomarcadores en relación a la quimioterapia antineoplásica, por ejemplo, el receptor del factor de células madre (c-Kit) y el imatinib, la oncoproteína *HER2/neu* y el paclitaxel, la glucoproteína *erb B1* (EGFR o HER1) y erlotinib y cetuximab.
- c) En el transporte a través de membranas.** Los transportadores, entendidos como mecanismos que tienen la propiedad de absorber fármacos en el tubo digestivo y de eliminarlos por la orina y la bilis, o que pueden formar parte de barreras como la hematoencefálica, y los genes que los codifican son muy numerosos y algunos de ellos están sometidos a polimorfismos genéticos. Uno de los más relevantes y estudiados, codificado por el gen ABCB1, es la glucoproteína P (Pgp o MDR1, Multiple Drug Resistance Protein 1) que regula el transporte de fármacos antineoplásicos tan importantes como las antraciclinas, irinotecan y paclitaxel e interviene en los mecanismos de resistencia, los inmunosupresores como la ciclosporina y el tacrolimus, y la digoxina, entre otros.
- d) En efectos indirectos sobre la respuesta farmacológica.** Algunos polimorfismos pueden influir indirectamente en la respuesta a los fármacos, como la apolipoproteína E (APOE) y la enfermedad de Alzheimer; los factores II y V sobre los anticonceptivos orales y el riesgo de trombosis; y el factor IX sobre el acenocumarol y el riesgo de hemorragias, por citar algunos.

La farmacogenética es hoy un campo de estudio e investigación abierto a la ciencia, que nos permitirá el diseño de terapias personalizadas; pero el ingente número de publicaciones sobre el tema podría confundir al profesional sanitario cuando éste quiera identificar los conocimientos que han sido ya bien establecidos en esta disciplina. En consecuencia, la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya desea, con este trabajo, transmitir bajo forma de **RECOMENDACIONES** (que listamos a continuación) aquellas conclusiones, establecidas de forma científica, relativas al uso de la farmacogenética en las cinco áreas terapéuticas analizadas (oncología, infecciones por VIH y VHC, psiquiatría, terapia anticoagulante y antiagregante plaquetar, y aterosclerosis).

RECOMENDACIONES EN EL ÁMBITO DE LA ONCOLOGÍA

Farmacogenética i Terapia Oncológica

1. Las mutaciones en el gen que codifica para el EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) predicen la respuesta positiva de los enfermos con cáncer de pulmón tratados con dos agentes terapéuticos: gefitinib y erlotinib.
2. Una traslocación o una inversión en el gen ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) predice una mejor respuesta en los pacientes con cancer de pulmón tratados con crizotinib.
3. La presencia de mutaciones en el gen que codifica para el gen K-RAS se asocia a una falta de respuesta en enfermos con cancer colorectal avanzado tratados con los monoclonales cetuximab y panitumumab (Anti-EGFR).
4. Las mutaciones en el gen *BRAF* son marcadores útiles en dos patologías/tratamientos: a) en tumores colorectales tratados con cetuximab y panitumumab, un gen *BRAF* mutado predice una falta de respuesta, b) en pacientes con melanoma metastásico que presenten la mutación V600 en el gen BRAF en las células tumorales es eficaz el tratamiento con vemurafenib.
5. La amplificación o sobreexpresión de la proteína *HER2*, en tumores de mama y gástricos, hace que presenten una buena respuesta al tratamiento con trastuzumab (anti-HER2). Así mismo, el marcador *HER2* predice la respuesta al tratamiento en segunda línea de cáncer de mama con lapatinib.
6. La sobreexpresión de los receptores de estrógenos y progesterona en las células tumorales de carcinoma mamaria comporta una buena respuesta al tratamiento con: tamoxifén, inhibidores de aromataasa (anastrozol, letrozol, exemestano) y fulvestrant.
7. El tratamiento con imatinib presenta una buena respuesta en pacientes de leucemia mieloide crónica (translocación cromosómica t(9;22) que genera el gen bcr/abl).

8. Los pacientes con tumores del estroma gastrointestinal responden al tratamiento con imatinib si el protooncogen c-kit (*CD117*) de las células tumorales presenta una mutación en el exón 11. En cambio, si la mutación se localiza en el exón 17, el fármaco no es eficaz.
9. La expresión del antígeno *CD20* en pacientes con linfoma no-Hodgkin (LNH) de linfocitos B es un marcador de buena respuesta al tratamiento con el anticuerpo monoclonal rituximab.
10. Hasta que se disponga de datos definitivos, se recomienda que los pacientes de cáncer de mama tratados con tamoxifén eviten el tratamiento conjunto con los inhibidores del *CYP2D6*, como los antidepresivos paroxetina y fluoxetina y cualquier otro fármaco que sea inhibidor potente del *CYP2D6*. También se desaconseja en aquellos pacientes que tengan un polimorfismo de “poor metabolizer” en el gen *CYP2D6*.
11. Pacientes con un glioblastoma multiforme que presenten una hipermetilación de la región promotora del gen *MGMT* (metilguanina-ADN-metiltransferasa) se beneficien del tratamiento con temozolamida.
12. Los pacientes tratados con irinotecan (inhibidor de la topoisomerasa I) con síndrome de Gilbert (alelo *28 del gen *UGT1A1*) tienen un riesgo muy alto de desarrollar la toxicidad característica de este fármaco: neutropenia y diarrea grave. Así mismo, los pacientes que reciben tratamiento con pazopanib y nilotinib pueden presentar niveles elevados de bilirubina no conjugada.
13. Se han descrito diversos alelos no funcionales del gen *TPMP* (tiopurin-metil transferasa) que causan una disminución en la actividad del enzima. La presencia de estos alelos en el genoma de pacientes tratados con agentes como azatioprina, mercaptopurina y tioguanina comporta un aumento significativo respecto al riesgo de desarrollar toxicidad hematológica grave.
14. En el tratamiento de pacientes oncológicos con agentes del grupo de las fluoropirimidinas (5-FU, capecitabina) se ha descrito un aumento de toxicidad cuando el enzima *DPD* (dihidropirimidina deshidrogenasa) está inactivado debido a mutaciones en el gen que lo codifica.

RECOMENDACIONES EN ÁMBITO DE LAS INFECCIONES POR VIH yVHC

Farmacogenética y Tratamiento para el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

1. Se ha comprobado una fuerte asociación entre la reacción de hipersensibilidad al abacavir (Ziagen®) y ser portador del gen del antígeno leucocitario humano (*HLA-B*5701*) en los grupos de étnica caucásica e hispánica.
2. De acuerdo con las disposiciones de la FDA, se recomienda el análisis del alelo *HLA-B*5701* en las siguientes situaciones:
 - a) Previo al inicio del tratamiento con abacavir.
 - b) Antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en aquellos pacientes que se desconoce el tipaje *HLA-B*5701*.
 - c) Para los pacientes que son *HLA-B*5701* positivos no se recomienda el abacavir.
3. Otros estudios de farmacogenética, en el campo del VIH, que buscan asociaciones con toxicidades relacionadas con el transporte y metabolismo de los antiretrovirales o con la respuesta virológica e inmunológica todavía se encuentran en fases preliminares de investigación. Ejemplos de estos estudios en curso son:
 - a) Hiperbilirrubinemia asociada a atazanavir (Reyataz®) y el gen *UGT1A1*28*.
 - b) Efectos neurotóxicos a efavirenz (EFV) y el gen *CYP2B6*.
 - c) Tubulopatias renales inducidas por tenofovir (TDF) y los genes *ABCC2* y *ABCC4*.
 - d) Dislipidemias y riesgo cardiovascular asociado a ritonavir+ Kaletra.

(Para información adicional de estos estudios consultar el Documento B de este informe)

Farmacogenética y Tratamiento para el Virus de la Hepatitis C (VHC)

1. Se ha identificado un polimorfismo en el gen *IL28B* como un marcador genético de respuesta al tratamiento con interferon-pegilado-alfa 2b/ribavirina (IFN Peg-alfa2b/RBV).
2. La FDA recomienda el test farmacogenético al inicio del tratamiento o cuando se vuelva a prescribir el tratamiento con interferon-pegilado-alfa2b. Esta recomendación se amplía también al nuevo inhibidor de proteasa telaprevir.

RECOMENDACIONES EN EL ÁMBITO DE LA PSIQUIATRIA

Farmacogenética y Tratamiento con Psicofármacos

1. A pesar de que se han desarrollado tests para conocer la expresión de determinados marcadores genéticos que permitan una mejor predicción de la eficacia o toxicidad de los psicofármacos (ejemplos: AmpliChip® que identifica 29 variantes de *CYP2D6* y *CYP2C19*, o BRAINchip® que estudia *CYP1A2* y *CYP2B6*) los resultados clínicos todavía no son concluyentes debido a la heterogeneidad de los estudios publicados.
2. Como idea general y considerando la farmacocinética del fármaco, se acepta que tiene valor el estudio de polimorfismos de los genes que codifican los citocromos involucrados en el metabolismo de los psicofármacos, a fin de detectar los que sean metabolizadores “poor”, es decir, sin actividad. En estos casos la AUC (Area Under Curve) de la curva es mucho mayor, y será necesario vigilar potenciales reacciones adversas por posible sobredosis.

(Información adicional en el Documento B de este informe)

RECOMENDACIONES EN EL ÁMBITO DE LA TERÁPIA ANTICOAGULANTE Y ANTIAGREGANTE PLAQUETARIA

Farmacogenética y Terapia Anticoagulante

1. La acción terapéutica de los anticoagulantes derivados de la cumarina: warfarina (Coumadin®) acenocumarol (Sintrom®) viene condicionada por dos mecanismos:
 - La fase de detoxificación hepática en la que interviene el enzima citocromo 2C9 (gen *CYP2C9*).
 - El mecanismo de acción indirecto sobre el complejo Vitamina-K-reductasa controlado por el gen *VKORC1* (Vitamin-K-epOxide-Reductase-Complex 1).
2. Según la actividad del citocromo *CYP2C9* en los pacientes se puede distinguir:
 - Un metabolismo normal o un metabolismo lento en los portadores de polimorfismos. Estos últimos pueden ser: metabolizadores intermedios (IM) o metabolizadores pobres (PM). Los metabolizadores PM presentan una persistencia de los fármacos en sangre y un peligro de hemorragias. Consecuentemente, se han de adaptar las dosis de los anticoagulantes cumarínicos al perfil genético del paciente. De los polimorfismos descritos para el *CYP2C9* solamente se ha demostrado interacción farmacológica respecto a los alelos *2 y *3.
3. En el caso del gen *VKORC1* se han detectado polimorfismos no codificantes que se asocian a diferentes actividades. Los polimorfismos más significativos son:
 - VKORC1* (1173C>T)
 - VKORC1* (3730G>A)
 - VKORC1* (-1639G>A)
4. *El International Warfarin Pharmacogenetics Consortium* ha elaborado un algoritmo para calcular la dosis a administrar en función del genotipo del *CYP2C9* y *VKORC1*.

Farmacogenética y Terapia Antiagregante Plaquetaria

1. CLOPIDOGREL (Plavix®)

El clopidogrel inhibe el factor plaquetario *P2Y12*. Es un profármaco porque su acción se realiza mediante uno de sus metabolitos formados por la actividad del citocromo *CYP2C19*.

Los principales polimorfismos del gen *CYP2C19* que codifica la enzima *CYP2C19* son *CYP2C19*2* y *CYP2C19*3* (el *CYP2C19*1* es el “wild type” (wt)) y su presencia puede desencadenar más accidentes vasculares que en los wt debido a que metabolizan el fármaco más lentamente y, consecuentemente, se forma menos fármaco activo y se manifiesta una menor acción antiagregante.

2. PRASUGREL (Effien®)

El prasugrel es también un profármaco con un mecanismo de acción y metabolismo similar al clopidogrel, pero los polimorfismos del *CYP2C19* afectan menos su metabolización. Se ha demostrado que en pacientes con polimorfismo *CYP2C19*2* y con problemas con el tratamiento de clopidogrel responden positivamente con dosis estándar de prasugrel.

Recientemente se han publicado las Directrices para el tratamiento con clopidogrel o prasugrel en función del fenotipo del gen *CYP2C19*.

(Información detallada en el Document B de este informe)

SUGERENCIAS EN EL ÁMBITO DE LA ATEROSCLEROSIS

Farmacogenética y Terapia con Estatinas

La reducción de los niveles de colesterol mediante el tratamiento con estatinas puede ir acompañada de efectos secundarios, principalmente mialgias y miopatias. El estudio GWAS (*Genome Wide Association Study*) estudió 300.000 polimorfismos en pacientes tratados con estatinas que habían presentado miopatias, comparándolos con los encontrados en un grupo control con estatinas y que no presentaron miopatias. Las conclusiones principales fueron:

1. Los pacientes con el polimorfismo c.521T>C del gen *SLCO1B1*, también codificado como *SLCO1B1**5, no tienen que tratarse con estatinas, ya que presentan un riesgo muy alto de sufrir mialgias o miopatias al cabo de unos meses de tratamiento.
2. Los pacientes con polimorfismos del gen *CYP2C9* que condicionan un fenotipo PM (metabolizador pobre) de la enzima *CYP2C9*, aunque tengan normal el gen *SLCO1B1*, eliminarán con menor eficiencia la fluvastatina y pueden presentar miopatias. Se recomienda la prescripción de otros tipos de estatinas.
3. La simvastatina, atorvastatina y lovastatina se eliminan mediante el citocromo *CYP3A4*. No se han encontrado polimorfismos del *CYP3A4* que induzcan metabolizadores pobres (PM), pero se ha de tener en cuenta que muchos fármacos son inhibidores potentes del *CYP3A4* y consecuentemente una co-medicación con aquellas estatinas podría inducir miopatias debido a la interacción medicamentosa.

DOCUMENTO - B

APLICACIONES DE LA FARMACOGENÉTICA EN LA PREVENCIÓN DE EFECTOS ADVERSOS Y EN LA OPTIMIZACIÓN Y MEJORA DE LA EFICACIA TERAPÉUTICA

Autors:

- Dra. Mireia Arnedo
- Dra. Montserrat Baiget
- Dr. Francesc Jané
- Dra. Amalia Lafuente
- Dr. David Páez
- Dr. Jaume Piulats
- Dr. Tomàs Pumarola
- Dr. Joan Sabater

Memoria 1:

FARMACOGENÉTICA I TERAPIA ONCOLÓGICA

1. Introducción

Los recientes avances en el ámbito de la genética han facilitado unas oportunidades sin precedentes para identificar marcadores pronóstico y predictivos de la eficacia de determinados tratamientos oncológicos.

Estos marcadores genéticos pueden ser utilizados para: a) identificar pacientes que no se beneficiarán de una determinada terapia; b) poder excluir aquellos que presenten un elevado riesgo de desarrollar una toxicidad grave; c) ajustar las dosis de los agentes quimioterápicos y biológicos.

Las estrategias genómicas para descubrir nuevos marcadores incluyen tanto los estudios GWAS (*Genome-Wide Association Studies*) como la secuenciación masiva del ADN de células tumorales y somáticas.

El objetivo actual es la selección de aquellos marcadores genéticos para los que existe una evidencia significativa que permita su paso a la aplicación clínica. Será necesario tener en cuenta la baja frecuencia de algunos de ellos, así como el largo proceso que se necesita para validarlos mediante ensayos clínicos, así como los aspectos legislativos y económicos. A pesar de todo ello, la medicina personalizada en oncología ha realizado un paso importante para ser una realidad.

2. Marcadores genéticos predictivos de respuesta

Estos marcadores predictivos son alteraciones somáticas (aparecen en el tejido tumoral) frecuentemente caracterizadas como mutaciones en el ADN, cambios en el número de copias del gen, reordenamientos cromosómicos

y alteraciones epigenéticas. A continuación se comentan los marcadores predictivos de aplicación clínica en el ámbito europeo.

- **Las mutaciones en el gen que codifica para el *EGFR*** (receptor del factor de crecimiento epidérmico) predicen la respuesta de los enfermos con cáncer de pulmón tratados con dos agentes biológicos: gefitinib y erlotinib. Se asocia una respuesta clínica positiva cuando el gen *EGFR* está mutado. La presencia de estas mutaciones induce una activación permanente del receptor *EGFR* lo que comporta una proliferación y supervivencia descontrolada de las células tumorales. En estas situaciones los dos fármacos (inhibidores de la tirosin-quinasa) son más eficaces (1).
- **Una traslocación o una inversión en el gen *ALK*** (*anaplastic lymphoma kinase*) predice una mejor respuesta en los pacientes con cáncer de pulmón tratados con crizotinib. Se propone un mecanismo de acción del fármaco parecido al caso anterior (2).
- La presencia de **mutaciones en el gen que codifica para el gen *K-RAS*** se asocia con una falta de respuesta cuando los enfermos con cáncer colorectal avanzado son tratados con los fármacos cetuximab y panitumumab (anticuerpos monoclonales contra el *EGFR*) (3).
- Las **mutaciones en el gen *BRAF*** son marcadores útiles en dos patologías/tratamientos diferentes. En tumores colorectales tratados con cetuximab y panitumumab, un gen *BRAF* mutado predice una falta de respuesta. En cambio, en pacientes con melanoma metastásico, el fármaco vemurafenib es eficaz sólo cuando las células tumorales tienen una mutación determinada (V600E) en el gen *BRAF* (4).
- Los casos de cáncer de mama y cáncer gástrico que presentan una **amplificación o sobreexpresión de la proteína HER2** (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano) presentan una buena respuesta al tratamiento con anticuerpo monoclonal anti - HER2 (trastuzumab). Este mismo marcador genético predice la respuesta al tratamiento en segunda línea de cáncer de mama con un inhibidor de tirosin quinasa denominado lapatinib (5,6,7).
- La **sobreexpresión de los receptores de estrógenos y progesterona** en las células tumorales de carcinoma mamario comporta una buena respuesta al tratamiento de los pacientes con tamoxifeno, con los

agentes inhibidores de la aromatasa (anastrozol, letrozol, exemestano) y con fulvestrant (8).

- La **translocación cromosómica t(9; 22)** que origina la formación del cromosoma Filadelfia en la leucemia mieloide crónica, genera un gen de fusión anómala, el bcr/abl. El tratamiento con imatinib disminuye la actividad de la tirosina quinasa - que se expresa de forma permanente a causa del gen bcr/abl - y predice una excelente respuesta en esta enfermedad hematológica (9).
- Los pacientes con tumores del estroma gastrointestinal responden al tratamiento con imatinib si el **protooncogen c-Kit (también denominado CD117)** de las células tumorales presenta una mutación en el exón 11. En cambio, si la mutación de este gen en el tumor se localiza en el exón 17, el fármaco, que es un inhibidor de *CD117*, no es eficaz.
- **La expresión del antígeno CD20** en más del 95% de los pacientes con linfoma no-Hodgkin (LNH) de linfocitos B, es un marcador de buena respuesta al tratamiento de estos enfermos con el anticuerpo monoclonal rituximab, que se une específicamente al *CD20* (10).

Los marcadores farmacogenéticos de la línea germinal se estudian, generalmente en el ADN de células nucleadas de sangre periférica o de células bucales. La utilidad clínica de estos marcadores como indicadores predictivos de respuesta en el tratamiento del cáncer no está todavía perfectamente establecida. Un ejemplo de esta situación es la relación entre los diferentes alelos del citocromo *CYP2D6* y el tratamiento, adyuvante, con tamoxifeno en cáncer de mama. Se recomienda que hasta que dispongamos de datos definitivos, las enfermas tratadas con tamoxifeno eviten el tratamiento conjunto con inhibidores del *CYP2D6* como son los antidepresivos paroxetina y fluoxetina.

El estudio de los cambios epigenéticos del ADN (hipo/hipermetilación, modificación de las histonas o microRNAs) que modifiquen la actividad de determinados genes es un campo de investigación relevante respecto a la terapia oncológica. Se ha documentado, por ejemplo, que los pacientes con glioblastoma multiforme que presentan una hipermetilación de la región promotora del gen *MGMT* (O⁶-metilguanina-ADN-metiltransferasa) se benefician del tratamiento con temozolamida (11).

3. Marcadores genéticos predictivos de toxicidad

A pesar de que existen decenas de publicaciones científicas que estudian marcadores farmacogenéticos de toxicidad en el tratamiento del cáncer, se comentan, a continuación, solamente los marcadores predictivos más frecuentemente utilizados en la práctica clínica, en población caucásica.

- **El síndrome de Gilbert** se define por la herencia homocigótica del alelo *28 del gen *UGT1A1*. Este alelo presenta la inserción del dinucleótido TA en la región promotora del citado gen y comporta una disminución en la actividad glucuronizadora de *UGT1A1*. Los pacientes tratados con irinotecan (inhibidor de la topoisomerasa I) que presenten síndrome de Gilbert tienen un riesgo muy aumentado de desarrollar la toxicidad característica de aquel fármaco: neutropenia y diarrea grave (12).

La presencia, en homocigosis, del alelo *28 del gen *UGT1A1* se asocia también con la aparición de niveles elevados de bilirubina no conjugada en enfermos que reciben tratamiento anticancerígeno con pazopanib y nilotinib.

- **Se han descrito diversos alelos no funcionales (*2, *3A, *3C, etc) del gen *TPMT* (tiopurin-metil transferasa)** que causan una disminución en la actividad del enzima. La existencia de estos alelos en el genoma de los enfermos tratados con agentes tiopurínicos como la azatioprina, la mercaptopurina y la tioguanina comporta un aumento significativo en el riesgo de desarrollar toxicidad hematológica grave. Estos agentes tiopurínicos se utilizan por su acción antineoplásica e inmunosupresora tanto en el tratamiento de enfermedades como la leucemia linfoblástica aguda como en diferentes enfermedades reumáticas (13).
- En el tratamiento de enfermos oncológicos con medicamentos del grupo de las fluoropirimidinas (5-FU, capecitabina) se ha descrito un aumento de toxicidad cuando el enzima DPD (dihidropirimidina deshidrogenasa) está inactivado debido a mutaciones del gen que lo codifica. A pesar de ello, en más de 2/3 de los pacientes que experimentan una toxicidad grave no se ha podido demostrar un defecto molecular en el gen DPD. Se ha de considerar también que en la población caucásica la frecuencia de los homocigotos por alelos no funcionales de la DPD es muy baja (<0,1%) (14).

4. Discusión

El uso de marcadores farmacogenéticos tiene una especial relevancia en el campo de la Oncología. El margen terapéutico de los tratamientos oncológicos es estrecho y las consecuencias de las toxicidades derivadas de los tratamientos pueden llegar a comprometer la vida de los enfermos.

El tratamiento y la cura de los enfermos oncológicos mejoraría de forma sensible si fuese sensible predecir que enfermos tienen un riesgo elevado de sufrir una toxicidad secundaria a la quimioterapia y al mismo tiempo identificar los pacientes con un perfil genético de respuesta a un determinado fármaco. Estas dos circunstancias son los objetivos principales de la nueva disciplina biomédica denominada Farmacogenética.

5. Conclusiones

Las siguientes conclusiones se refieren al ámbito de la Oncología y son vigentes en el momento que se elabora el presente documento.

1. Los marcadores farmacogenéticos predictivos de la eficacia de los tratamientos oncológicos se han de identificar en el material biológico obtenido de los pacientes.
2. Los marcadores farmacogenéticos predictivos de la toxicidad asociada a los tratamientos oncológicos se han de identificar en el ADN extraído de las células nucleadas de sangre periférica o de células bucales de los pacientes.

6. Bibliografía

1. William Pao *et al.* EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101:13306-311.
2. Kwak EL *et al.* Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363:1693-703.
3. Loupakis F. *et al.* *KRAS* codon 61, 146 and *BRAF* mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in *KRAS* codon 12 and 13 wild-

- type metastatic colorectal cancer. *Br. J. Cancer.* 2009; 101:715-21.
4. Flaherty KT. *et al.* Combined *BRAF* and *MEK* inhibition in melanoma with *BRAF* V600 mutations. *N Engl J Med.* 2012; 367:1694-703.
 5. Spector NL, Blackwell KL. Understanding the mechanisms behind trastuzumab therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27:5838-47.
 6. Nielsen DL, Kümler I, Palshof JA, Andersson M. Efficacy of *HER2*-targeted therapy in metastatic breast cancer. Monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. *Breast.* 2012 Oct 16. [Epub ahead of print]
 7. Geyer CE *et al.* Lapatinib plus capecitabine for *HER2*-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2006 Dec 28; 355(26):2733-43.
 8. Harichand-Herd S, Zelnak A, O'Regan R. Endocrine therapy for the treatment of postmenopausal women with breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009 Feb; 9(2):187-98.
 9. Druker BJ *et al.* Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2006; 355:2408-17.
 10. Cang S, Mukhi N, Wang K, Liu D. Novel *CD20* monoclonal antibodies for lymphoma therapy. *J Hematol Oncol.* 2012 Oct 11; 5:64.
 11. Hegi ME *et al.* *MGMT* gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005 Mar 10; 352(10):997-1003.
 12. Innocenti F *et al.* Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol.* 2004; 22:1382-8.
 13. Karas-Kuzelicki N, Mlinaric-Rascan I. Individualization of thiopurine therapy: thiopurine S-methyltransferase and beyond. *Pharmacogenomics.* 2009; 10:1309-22.
 14. Paré L, Páez D, Salazar J, Del Rio E, Tizzano E, Marcuello E, Baiget M. *Br J.* Absence of large intragenic rearrangements in the *DPYD* gene in a large cohort of colorectal cancer patients treated with 5-FU-based chemotherapy. *Clin Pharmacol.* 2010; 70:268-72.

Memoria 2:

FARMACOGENÉTICA Y TERAPIA DE LAS INFECCIONES POR VIH Y VHC

1. Introducción a la farmacogenética y al tratamiento de las infecciones

Existe una gran variabilidad interindividual en la eficacia y susceptibilidad a los efectos adversos de los fármacos utilizados en el tratamiento de algunas infecciones. La farmacogenética es importante en el tratamiento clínico de algunas infecciones que pueden convertirse en crónicas y, por tanto, necesitar un tratamiento prolongado como puede ser la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o por el virus de la hepatitis C (HCV).

2. Farmacogenética y el tratamiento antiretroviral por el VIH (del laboratorio a la práctica clínica)

La terapéutica antiretroviral de gran actividad (ART) ha permitido disminuir la morbilidad a corto plazo en aquellos pacientes infectados por el VIH (1-3). La naturaleza prolongada del tratamiento, el uso de regímenes basados en combinaciones de antiretrovirales, la elevada prevalencia de reacciones adversas, así como la toxicidad debido al tratamiento prolongado hacen que la farmacogenética tenga un particular interés en el manejo clínico del paciente infectado. Diferentes estudios han evidenciado el hecho que determinadas variaciones genéticas (SNPs), presentes en genes que codifican para proteínas implicadas en el transporte y metabolismo de fármacos antiretrovirales, puedan influir en su eficacia, así como en la aparición de efectos adversos asociados al tratamiento antirretroviral y en la respuesta virológica o inmunológica.

A continuación comentamos sobre el único marcador utilizado en la práctica clínica en el campo del VIH.

2.1. Marcador genético predictivo de toxicidad.

***HLA-B*5701*. Hipersensibilidad al abacavir (Ziagen®)**

La reacción de hipersensibilidad al abacavir (RHSA), un inhibidor de la transcriptasa reversa análogo de nucleósido, es un efecto adverso que se produce entre el 5 y el 8% de aquellas personas que inician una pauta de tratamiento antirretroviral que incluya este fármaco y que limita el tratamiento en el futuro.

En el 2002 se publicaron los primeros estudios que señalan una fuerte asociación entre la RHSA y ser portadores del gen correspondiente al antígeno leucocitario humano (*HLA-B*5701*) en los grupos de etnia caucásica e hispánica. Los resultados fueron confirmados en un metanálisis que englobó 34 ensayos clínicos con un total de 8000 individuos analizados (4). Este alelo del complejo de histocompatibilidad (CMH) parece ser un elemento de restricción que dicta el desarrollo de una respuesta inmunitaria aberrante al abacavir y/o a sus derivados metabólicos. Posteriormente, estudios como el PREDICT-1 (estudio retrospectivo en pacientes VIH de Europa, GSK) y SHAPE (estudios retrospectivos en raza africana) aportaron información adicional (5,6).

La utilización de este test farmacogenético en la clínica requirió por una parte la validación de los métodos de biología molecular en estudios prospectivos, que permitiesen una mejor clasificación de los casos en los que se tuviese sospecha de una reacción de hipersensibilidad, y por otra de un desarrollo de métodos precisos, robustos y coste-efectivos para la identificación del *HLA-B*5701* que permitiese su realización de forma habitual en laboratorios de VIH (7). El hecho de que en un ensayo clínico (6), realizado en más de 1000 individuos de diferentes étnias, el valor predictivo negativo (VPN) del test farmacogenético fuese del 100%, es decir, la probabilidad de no desarrollar la RHSA (comprobada inmunológicamente) es de 100% si el paciente es *HLA-B*5701* negativo, favoreció la implementación de este test en la clínica diaria.

En julio del 2008 la FDA, que previamente alertaba de las serias y a veces fatales reacciones de hipersensibilidad asociadas al abacavir, añadía la información relativa a la farmacogenética en el prospecto y ficha técnica de este fármaco. Se recomienda el análisis del alelo *HLA-B*5701* en las siguientes situaciones: i) previo al inicio del tratamiento con abacavir, con la finalidad de reducir el riesgo de desarrollar la reacción de hipersensibilidad al fármaco; ii) antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en aquellos pacientes en los que se desconoce el tipaje *HLA-B*5701*. En cambio, para aquellos pacientes que son *HLA-B*5701* no se recomienda abacavir y solamente se podría considerar, en circunstancias excepcionales bajo supervisión del facultativo, cuando el beneficio potencial superara el riesgo.

2.2. Marcadores genéticos en fase de investigación

Existen otros estudios de farmacogenética en el campo del VIH que buscan asociaciones con otras toxicidades relacionadas con el transporte y metabolismo de fármacos antiretrovirales y con la respuesta viral e inmunológica. Generalmente pueden estar interviniendo múltiples genes relacionados entre ellos, factores no genéticos, múltiples genes relacionados entre ellos, así como la interacción entre los diferentes fármacos. Este hecho dificulta en algunas ocasiones la implementación de la farmacogenética en la práctica clínica y por este motivo existen varias asociaciones con SNPs que todavía continúan en fase de investigación. Algunos ejemplos son (Figura 1):

1. Hiperbilirubinemia asociada a atazanavir (Reyataz®). Gen *UGT1A1**28

El atazanavir (ATV) presenta como un efecto adverso un incremento de bilirrubina en el 80% de los pacientes, que se refleja como ictericia en el 17% de los tratados. La hiperbilirrubinemia es reversible cuando se paraliza el tratamiento con ATV y no se asocia a alteraciones enzimáticas hepáticas ni a cambios histológicos. Las elevaciones asintomáticas de bilirrubina indirecta están relacionadas con la inhibición de la UDP-glucuronosil transferasa (*UGT1A1*). Se trata de una inhibición competitiva de este enzima ya que el ATV se une en el punto de unión entre el enzima y su sustrato, como consecuencia de un incremento en las concentraciones de ATV en los pacientes. Se ha asociado a la presencia del alelo *UGT1A1**28, definido por la presencia de 7 repeticiones del dinucleótido TA en la región promotora del gen que codifica el isoenzima *UGT1A1*, esto se traduce en una disminución de la actividad enzimática y la aparición de hiperbilirrubinemia asintomática (8). A pesar de que no hay datos sobre la aplicación de este test farmacogenético a la práctica clínica, se ha sugerido, a través de modelos matemáticos, que el genotipado previo permitiría conocer la presencia o no del alelo *UGT1A1**28, pudiendo disminuir la incidencia de hiperbilirrubinemia del 21,6% de los pacientes al 5,8% si no se administrase ATV a los portadores de este alelo (9).

La relevancia clínica es escasa, teniendo en cuenta que no se han descrito hasta la fecha consecuencias nocivas de la hiperbilirrubinemia. A pesar de ello, su validación en otras poblaciones y estudiando el coste-efectividad de su determinación, podría utilizarse en la práctica asistencial.

2. Aparición de efectos neurotóxicos e efavirenz (EFV). Gen *CYP2B6*

En diferentes estudios, ACTG5097 y ACTG384 se ha correlacionado la

toxicidad neuropsiquiátrica del EFV y concentraciones anormalmente elevadas de este. Los subestudios de farmacogenética de estos ensayos clínicos han comprobado la correlación entre los niveles de EFV y la presencia del SNP 516G>T (rs3745274). Aquellos pacientes que son homocigóticos (516TT), y en menor medida los heterocigóticos (516GT), presentan concentraciones más elevadas de EFV que los que son homocigóticos (516CC) (10-12). Posteriormente, se ha descrito que este SNP (rs3745274) del gen CYP2B6 no es el único implicado en la variabilidad farmacocinética y que un análisis combinando diferentes alelos podría predecir mejor tanto la respuesta como la toxicidad (13,14).

En este caso los datos no son suficientemente sólidos para poder ser útiles en la práctica clínica habitual.

3. Tubulopatías por el aclaramiento renal de tenofovir (TDF). Gen ABCC2 y ABCC4

En los estudios iniciales TDF mostró un buen perfil de seguridad y sin embargo, a largo plazo, se ha descrito una presunta toxicidad renal poco frecuente y posiblemente multifactorial. TDF se excreta por filtración glomerular y secreción tubular activa a través de dos transportadores ubicados en las membranas basolaterales (*hOAT1* i *hOAT3*), que favorece el paso del fármaco de la circulación sistémica al interior de las células. Y otros localizados en la parte apical de la célula tubular que favorece la salida del fármaco de la célula tubular a la orina (*ABCC4*) (15,16).

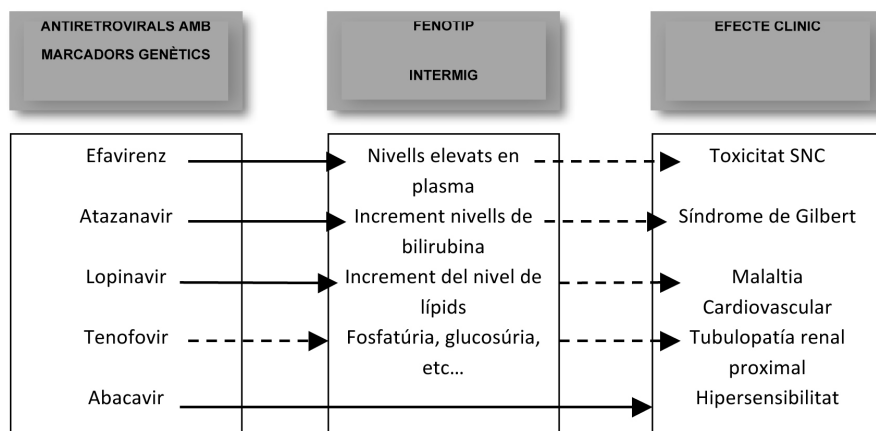
Se ha postulado la posibilidad de que la toxicidad renal a TDF podría estar inducida por la acumulación intracelular de este en los túbulos renales. En un estudio con pocos pacientes se observó una asociación entre la tubulopatía renal y la presencia de determinados haplotipos de *ABCC2*. En este caso, dado el tamaño de la muestra y el potencial efecto de otros SNPs, no existe el conocimiento suficiente sobre las bases genéticas de toxicidad de TDF para una aplicación clínica.

4. Dislipidemias y riesgo cardiovascular asociado a ritonavir + kaletra.

Existe un incremento importante del riesgo de episodios cardiovasculares secundarios a la dislipidemia asociada al ART, particularmente a algunos inhibidores de la proteasa (IP). Se han realizado estudios de asociación basados en GWAS de población no infectada por el VIH y se han encontrado asociaciones entre diferentes SNPs de genes que codifican para diferentes apolipoproteínas, proteínas transportadoras y variaciones en las fracciones lipídicas (colesterol total (TC), colesterol unido a lipoproteína de alta den-

sidad (HDL), colesterol unido a lipoproteína de baja densidad (LDL) y triglicéridos (TG)). En diferentes estudios se ha encontrado la asociación de determinados SNPs en genes que codifican para APOB, ABCA1, CETP, LIPC que podrían contribuir a explicar, aunque no del todo, los diferentes valores plasmáticos de TG y HDL, especialmente en el contexto del ART con ritonavir (RTV) (17-20). La naturaleza poligénica de estos efectos y su carácter multifactorial dificulta la aplicación de un test farmacogenético en la práctica clínica (21).

Figura 1. Estado de la investigación en Farmacogenética del tratamiento antiretroviral en pacientes VIH.



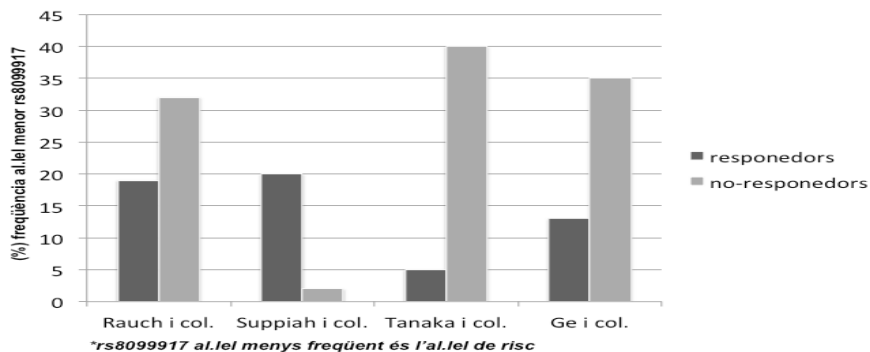
*Línea continua : asociaciones ya establecidas ; línea discontinua : asociaciones en investigación. Fuente: cedida por Margalida Rotger y Amalio Telenti (Institut de Microbiologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Suisse) y adaptada.

3. Farmacogenética y el VHC: marcadores genéticos predictivos de respuesta

En el campo de la infección por el VHC se han realizado numerosos estudios de GWAS que han permitido la identificación de un polimorfismo en el gen *IL28B* (rs12979860) como marcador genético de respuesta al tratamiento (SVR) con interferon-pegilado-alfa-2b/ribavirina (IFN_{Peg}-alfa2b/RBV) (Figura 2). El primer trabajo demostró la presencia de este polimorfismo en aquellos pacientes que tenían una mejor respuesta al tratamiento con IFN/RBV (22). Posteriormente, este estudio se amplió con los trabajos

de Tanaka y col. y de Suppiah y col. (23, 24), que identificaron variantes genéticas asociadas a la no respuesta en tratamientos basados con IFN y una expresión reducida de *IL28B* en células mononucleares de sangre periférica (CMSP). Curiosamente, en un estudio publicado por Honda y col., los pacientes infectados por VHC con genotipos de *IL28B* no respondedores presentaban una expresión incrementada de los genes estimulados por interferón (genes *IGSs*), hecho que podría suponer que los genes hepáticos IGS fuesen más inducibles por la infección en pacientes no respondedores (25). En los estudios de GWAS más recientes, Clark y col., observaron que el genotipo *IL28B* de pobre respuesta estaba asociado con una disminución de los niveles de *LDL-C* (26), resultados similares a los que había publicado previamente el grupo de Pineda y col. para pacientes co-infectados con VIH/VHC (27). Los resultados de este polimorfismo en el campo de la co-infección se han validado recientemente en una cohorte más pequeña de pacientes co-infectados (28).

Figura 2. Alelo de riesgo en función de la respuesta al tratamiento de la hepatitis C.



Ge D, et al. *Nature* 2009;461:399-401. Tanaka Y, et al. *Nat Genet* 2009;41:1105-9. Suppiah V, et al. *Nat Genet* 2009;41:1100-4. Rauch A, et al. *Gastroenterology* 2010; Jan 7.

Como conclusiones, el polimorfismo en el gen *IL28B* se ha implementado en el campo de la Hepatología *IL28B*, convirtiéndose en el primer marcador genético para el pronóstico de respuesta al tratamiento con IFN/RBV. Se están realizando otros estudios considerando las nuevas moléculas que están saliendo al mercado para el tratamiento de esta infección.

Cabe señalar el hecho que determinadas variantes en el gen que codifica para *IL28B 0* se han asociado con la posibilidad de un aclaramiento espontáneo del VHC después de la infección aguda con los genotipos más comunes de respuesta. Estas asociaciones, en cambio, son menos evidentes

en el caso de los individuos co-infectados con VIH/VHC, sin una asociación significativa aparente entre el genotipo *IL28B* y la eliminación de la infección por VHC en pacientes VIH.

LA FDA recomienda el test farmacogenético previo al inicio del tratamiento o cuando se vuelva a prescribir el tratamiento con Interferon-Pegilado-alfa 2b. A día de hoy esta es la información que facilita la FDA en las fichas técnicas tanto de este fármaco como en una de las nuevas moléculas inhibidoras de proteasa, el telaprevir.

4. Conclusiones

El avance más significativo para la práctica clínica ha sido la correlación de la presencia del alelo *HLA-B*5701* con la RHSA, con un VPN de la prueba del 100% para el caso del abacavir en los pacientes VIH, y la correlación con el SNP del gen *IL28B* (rs12979860) como marcador genético de respuesta SVR con IFN_{Peg}-alfa2b/RBV en pacientes infectados por HCV. Respecto al resto, la aplicabilidad clínica es todavía limitada: la multiplicidad de mecanismos fisiológicos y la posibilidad de interacciones con diferentes genes hace que se requiera todavía de más información y la validación en diferentes poblaciones si queremos llegar a una medicina personalizada basada en los datos genéticos.

5. Bibliografía

1. Grinspoon S *et al.* Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIVinfected adults. *NEJM*. 2005; 352:48-62.
2. Dube MP *et al.* Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy. *CID*. 2003; 37:613-27.
3. Manuel O *et al.* Treatment of dyslipidaemia in HIVinfected persons. *Expert Opin Pharmacother*. 2005; 6:1619-45.
4. Easterbrook PJ *et al.* Epidemiological risk factors for hypersensitivity reactions to abacavir. *HIV Med*. 2003; 4:321-4.
5. Kuhn MJ *et al.* The PREDICT study: a randomized double-blind

comparison of contrast-induced nephropathy after low- or isoosmolar contrast agent exposure. *AJR Am J Roentgenol*. 2008; 1:151-7.

6. Saag M *et al.* Study of Hypersensitivity to Abacavir and Pharmacogenetic Evaluation Study Team. High sensitivity of human leukocyte antigen-*b*5701* as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis*. 2008; 7:1111-8.
7. Arnedo M. *HLA-B*5701* and hypersensitivity reactions to abacavir. Study methods and clinical relevance. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2008; 26 Supl 4:34-39.
8. Busti AJ, Hall RG, Margolis DM. Atazanavir for the treatment of human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy*. 2004; 24:1732-47.
9. Rotger M, Taffe P, Bleiber G, Gunthard HF, Furrer H, Vernazza P, *et al.* Gilbert syndrome and the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia. *J Infect Dis*. 2005; 192:1381-6.
10. Haas DW, Ribaldo HJ, Kim RB, Tierney C, Wilkinson GR, Gulick RM, *et al.* Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. *AIDS*. 2004; 18:2391-400.
11. Haas DW, Smeaton LM, Shafer RW, Robbins GK, Morse GD, Labbe L, *et al.* Pharmacogenetics of long-term responses to antiretroviral regimens containing Efavirenz and/or Nelfinavir: an Adult Aids Clinical Trials Group Study. *J Infect Dis*. 2005; 192:1931-42.
12. Rotger M, Colombo S, Furrer H, Bleiber G, Buclin T, Lee BL, *et al.* Influence of *CYP2B6* polymorphism on plasma and intracellular concentrations and toxicity of efavirenz and nevirapine in HIV-infected patients. *Pharmacogenet Genomics*. 2005; 15:1-5.
13. Motsinger AA, Ritchie MD, Shafer RW, Robbins GK, Morse GD, Labbe L, *et al.* Multilocus genetic interactions and response to efavirenz-containing regimens: an adult AIDS clinical trials group study. *Pharmacogenet Genomics*. 2006; 16:837-45.
14. di Iulio J *et al.* Swiss HIV Cohort Study. In vivo analysis of efavirenz

- metabolism in individuals with impaired *CYP2A6* function. *Pharmacogenet Genomics*. 2009 Apr; 19(4):300-9.
15. Ray AS, Cihlar T, Robinson KL, Tong L, Vela JE, Fuller MD, *et al*. Mechanism of active renal tubular efflux of tenofovir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50:3297-304.
 16. Vidal F, Domingo JC, Guallar J, Saumoy M, Cordobilla B, Sanchez dLR, *et al*. In vitro cytotoxicity and mitochondrial toxicity of tenofovir alone and in combination with other antiretrovirals in human renal proximal tubule cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50:3824-32.
 17. Arnedo M, Taffe P, Sahli R, Furrer H, Hirschel B, Elzi L, *et al*. Contribution of 20 single nucleotide polymorphisms of 13 genes to dyslipidemia associated with antiretroviral therapy. *Pharmacogenet Genomics*. 2007; 17:755-64.
 18. Rotger M *et al*. Swiss HIV Cohort Study. Contribution of genome-wide significant single- nucleotide polymorphisms and antiretroviral therapy to dyslipidemia in HIV-infected individuals: a longitudinal study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009; 6:621-8.
 19. L Egaña-Gorroño, E Martínez, B Cormand, T Escribà, JM Gatell, M Arnedo. Impact of genetic factors on dyslipidemia in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy. *AIDS*. 2013; 27: 529-538.
 20. M Rotger et al for the MAGNIFICENT Consortium, INSIGHT and the Swiss HIV Cohort Study Contribution of genetic background, traditional risk factors and HIV-related factors to coronary artery disease events in HIV-positive persons, *Clin Infect Dis*. 2013;1:112-21.
 21. M Arnedo and JM Gatell. Dyslipidemia and cardiovascular disease in HIV infection: a pharmacogenetic approach. *Review Journal of European Infectious Disease* 2012:123-127.
 22. Ge D *et al*. Genetic variation in *IL28B* predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009; 7262:399-401.
 23. Tanaka Y *et al*. Genome-wide association of *IL28B* with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis

- C. Nat Genet. 2009; 10:1105-9.
24. Suppiah V *et al.* International Hepatitis C Genetics Consortium (IHCGC). *IL28B*, *HLA-C*, and *KIR* variants additively predict response to therapy in chronic hepatitis C virus infection in a European Cohort: a cross-sectional study. PLoS Med. 2011; 9:e1001092.
 25. M. Honda *et al.* Hepatic ISG expression is associated with genetic variation in interleukin 28B and the outcome of IFN therapy for chronic hepatitis C. Gastroenterology 139, 499 (Aug, 2010).
 26. P. J. Clark *et al.* Interleukin 28B polymorphisms are the only common genetic variants associated with low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in genotype-1 chronic hepatitis C and determine the association between LDL-C and treatment response. J Viral Hepat. 2012 May; 19, 332.
 27. J. A. Pineda *et al.* Low-density lipoprotein receptor genotyping enhances the predictive value of IL28B genotype in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. AIDS. 2011 May 12.
 28. Vidal F *et al.* Pharmacogenetics of Efficacy and Safety of HCV Treatment in HCV-HIV Coinfected Patients: Significant Associations with *IL28B* and *SOCS3* Gene Variants. PLoS One. 2012; 11:e47725.

Memoria 3:

FARMACOGENÉTICA I TERAPIA EN PSIQUIATRÍA

1. Antecedentes

En el campo de la psiquiatría, la falta de marcadores biológicos para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los pacientes dificulta enormemente la tarea del especialista para llevar a cabo una terapia que sea realmente eficaz. Desde el descubrimiento de los fármacos antipsicóticos y antidepresivos en los años 50, se han comercializado una gran cantidad de principios activos pertenecientes a estas dos categorías farmacológicas. Transcurrido más de medio siglo, no contamos con ningún fármaco que demuestre ser del todo eficaz y sin efectos secundarios. Cada vez se ve como más probable la existencia de múltiples subtipos moleculares para cada una de las patologías descritas que comparten ciertas características biológicas y no únicamente síntomas. En este sentido, se debería dejar atrás la era del desarrollo farmacológico capaz de tratar a un número elevado de pacientes psiquiátricos y dirigir los esfuerzos en utilizar los psicofármacos de una manera más personalizada, más eficaz, y con un rango de indicaciones más preciso.

Las diferencias en la respuesta a los psicofármacos vienen determinadas por múltiples factores incluyendo farmacológicos (tipo de fármaco, dosis, interacción con otros fármacos, etc), demográficos (edad, sexo, etc) o ambientales (tabaco, dieta, ejercicio físico, etc). Sin embargo, aun teniendo en cuenta todos estos factores seguimos encontrando una gran variabilidad interindividual debida principalmente a las características genéticas de cada paciente. Existen polimorfismos genéticos que afectan a la farmacocinética de un fármaco, a nivel de su absorción, distribución, metabolismo o excreción, determinando sus niveles plasmáticos y su tiempo de vida media, dando lugar a cambios en la respuesta farmacológica esperada. Asimismo, las alteraciones en dicha respuesta podrán ser consecuencia de variantes en los genes que determinen la farmacodinamia del fármaco, es decir que alteren su modo de acción por ejemplo a nivel de sus receptores.

La falta de eficacia y la aparición de efectos adversos en los enfermos psi-

quiátricos llevan en muchas ocasiones al incumplimiento terapéutico, a la recaída y al consecuente empeoramiento del pronóstico. Esto ocurre sobre todo en aquellos individuos que no tienen consciencia de enfermedad, como los pacientes con esquizofrenia. Históricamente, los psiquiatras han seguido estrategias empíricas basadas en un proceso de prueba-error para la selección del fármaco más adecuado y el ajuste óptimo de la dosis en cada paciente. Es frecuente que se empiece con una dosis baja para posteriormente ir, poco a poco, elevándola con el objetivo de minimizar los efectos secundarios. Sin embargo, estas estrategias requieren de un intervalo de tiempo crítico durante el cual el paciente puede continuar experimentando la sintomatología de la enfermedad. Un predictor basado en las características genéticas del paciente incrementaría sensiblemente la probabilidad de seleccionar un tratamiento farmacológico más efectivo desde el principio, y evitar ese periodo sin mejora sintomatológica.

2. Investigación

En los últimos años, los estudios farmacogenéticos han experimentado un incremento exponencial que ha ido acompañado con un cambio en el diseño y ejecución de dichos estudios. Éstos, que en un principio se centraban en un polimorfismo localizado en un gen concreto, han ido evolucionando de forma vertiginosa hacia estudios donde se analizan cientos de polimorfismos distintos localizados en un amplio abanico de genes. Esto ha sido gracias indudablemente al mejor conocimiento de la arquitectura global del genoma humano, los rápidos avances en las tecnologías de genotipado y a la existencia de unos costes cada vez más asequibles. En la búsqueda de polimorfismos relacionados con la respuesta farmacológica existen diferentes estrategias. La estrategia más utilizada hasta el momento es la de estudiar polimorfismos funcionales en genes candidatos. Es decir, variantes genéticas que determinan un cambio en la proteína para la cual codifican y que están localizados en genes relacionados con la farmacocinética o farmacodinamia del fármaco.

A pesar de que las benzodiacepinas son uno de los psicofármacos más utilizados, cabe destacar la poca producción científica generada en este campo. Esto se debe en gran parte a la homogeneidad en la respuesta a estos fármacos que son eficaces en la mayoría de los casos. Sin embargo, esto no ocurre con los antidepresivos, que producen la remisión total de los síntomas únicamente en un tercio de los pacientes tratados, o con los antipsicóticos, que provocan diferentes efectos adversos en un número significativo de los

pacientes psicóticos. Esto ha dado lugar a una extensa producción científica en el área de la farmacogenética de estos dos grupos de psicofármacos, que comparten muchos de los genes candidatos estudiados (Tabla 1).

3. Farmacogenética relacionada con la farmacodinamia

Desde el punto de vista del mecanismo de acción, se estudia las variantes en los genes que aumentan o disminuyen la actividad cerebral de dopamina y serotonina, y que con ello pueden implicar cambios en la eficacia y seguridad de estos fármacos. Por ejemplo, los genes relacionados con sus receptores (*DRD2* o *5-HT2A*), su metabolismo (*COMT* o *MAO-A*) o su transporte (*SLC6A4* o *SLC6A3*). La lista de polimorfismos en este tipo de genes candidatos es abrumadora. Resultados de meta-análisis destacan algunos ejemplos de variantes genéticas asociadas a una mejor respuesta al tratamiento con antidepresivos (*TPH2 T/T*, *BDNF 66Met* o *5-HTTLPR L*) o asociadas a una menor aparición de efectos adversos (*5-HTTLPR L* o *HTR2A-1438A [102T]*). Concretamente para los antipsicóticos, existen resultados prometedores para algunos polimorfismos asociados a una mayor eficacia (*DRD2-141C Ins/Del*, *DRD3 Ser9Gly*, *HTR2A -1438G/A*, *5-HTTLPR* o *COMT Val108Met*) o a un mayor riesgo de padecer determinados efectos adversos a esta medicación, como discinesia tardía (*DRD2 Taq1A*, *DRD3 Ser9Gly*, *HTR2A T102C*) o aumento de peso (*HTR2C C759T*).

4. Farmacogenética relacionada con la farmacocinética

Desde el punto de vista farmacocinético, muchos psicofármacos se metabolizan o transportan por los mismos sistemas. Un ejemplo claro es el del citocromo *P 450*. Se han identificado múltiples polimorfismos en los genes de esta familia enzimática que determinan la capacidad metabólica del paciente y, por lo tanto, las variaciones en las concentraciones plasmáticas de estos fármacos. Uno de los citocromos más relevantes de cara a los psicofármacos corresponde al *CYP2D6*. Este citocromo es el principal metabolizador de muchos antipsicóticos, como risperidona, clorpromazina o haloperidol, así como de muchos antidepresivos, como paroxetina, fluoxetina o nortriptilina. Se trata de uno de los citocromos más polimórficos, con más de 100 variantes descritas. En función de cada una de ellas el paciente metabolizará de manera lenta, intermedia, eficiente o ultrarápida. Con una dosis estándar, pacientes metabolizadores lentos adquirirán niveles

plasmáticos del fármaco muy elevados, aumentando así el riesgo de sufrir efectos adversos. Por el contrario, en pacientes metabolizadores ultrarápidos no se conseguirá los niveles plasmáticos mínimos para obtener una terapia eficaz. Se han publicado recomendaciones para la correcta dosificación de 14 antidepresivos diferentes en base al fenotipo metabolizador de este citocromo, determinado a su vez por la presencia de ciertas variantes genéticas. Por ejemplo, para llevar a cabo un tratamiento eficaz con desipramina en pacientes metabolizadores lentos, éstos deberían ser tratados con un 20% de la dosis estándar, mientras que en pacientes ultrarápidos se debería administrar un 180% de dicha dosis.

5. Tests genéticos disponibles

Hace casi una década, las empresas de biotecnología se lanzaron a desarrollar tests para conocer las características genéticas individuales que ayuden a una mejor predicción de la eficacia o toxicidad de los psicofármacos. En el año 2004, la FDA aprobó el uso del primer test genético, el AmpliChip® (Roche Diagnostics) que identifica 29 variantes genéticas en *CYP2D6* y *CYP2C19*, implicadas en el metabolismo de alrededor del 25% de los fármacos prescritos, incluyendo antipsicóticos, antidepresivos y benzodiazepinas. Este test ha representado el punto de partida para el desarrollo de otros muchos como BRAINchip® (Progenika), que abarca más citocromos *CYP1A2* y *CYP2B6*, importantes también en el metabolismo de los psicofármacos, Neurofarmagen® (Biotics), que además de los citocromos analiza variantes en otros genes candidatos que predicen la eficacia o el riesgo a determinadas reacciones adversas de 44 principios activos ampliamente utilizados en los pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar y depresión, o PGxPredict® (Transgenomic), que valora el riesgo genético de agranulocitosis en pacientes tratados con clozapina.

6. Conclusiones

A pesar de que parece clara la utilidad clínica de estos estudios farmacogenéticos, la realidad muestra una gran incertidumbre al respecto. Determinar cuáles son las variantes que realmente juegan un papel relevante es una labor compleja. Muchos resultados son aun contradictorios, debido en parte a la elevada heterogeneidad entre los diferentes estudios a nivel por ejemplo del tamaño de la muestra, de las escalas utilizadas para la valoración de la

respuesta o de los métodos estadísticos en los cuales se han basado para establecer las asociaciones. Actualmente se sigue trabajando en mejorar las estrategias en la investigación con el objetivo de encontrar asociaciones más consistentes. Un claro ejemplo lo encontramos con el proyecto nacional PEPs, en el que se han reclutado, a nivel multicéntrico, más de 300 pacientes con un primer episodio psicótico. Mediante la recogida prospectiva de variables de todo tipo, incluyendo clínicas, neuropsicológicas, farmacológicas y genéticas, se estudiará como optimizar las herramientas terapéuticas actuales. A nivel internacional existen otros proyectos similares como el STAR*D, el CATIE o el STEP*BD, en la depresión mayor, esquizofrenia y trastorno bipolar, respectivamente. En todos ellos, mediante el reclutamiento de un elevado número de pacientes y el uso de tecnologías de análisis masivo de polimorfismos, se espera a través de estudios de asociación del genoma completo (GWAS) dar luz en este campo. En este sentido, se han identificado nuevos polimorfismos en genes nunca antes relacionados con la respuesta a antipsicóticos (*ANKK1* o *CNTNAP5*), o con la aparición de efectos adversos al tratamiento antidepresivo (*SAGMIL*, *MAGI2* o *DTWDI*), lo que pone de manifiesto la gran utilidad de esta tecnología para identificar nuevos genes implicados en el mecanismo de acción de estos fármacos pudiendo representar nuevas dianas terapéuticas. Sin embargo, cabe destacar la necesidad del desarrollo de herramientas potentes que permitan el análisis computacional, incluidas las interacciones múltiples entre genes, y la interpretación de la cantidad ingente de información que genera este tipo de estudios.

A medida que se avance en el conocimiento de nuevas variantes relevantes en el tratamiento eficaz de los psicofármacos, los test genéticos existentes tendrán necesariamente que irse renovando, hasta que en un futuro podamos disponer de un potente test genético, que junto a otras variables clínicas, permita predecir con la mayor fiabilidad posible cuál es el tratamiento farmacológico más eficaz y seguro para cada paciente.

7. Bibliografía

1. Clark SL *et al.* Pharmacogenomic study of side-effects for antidepressant treatment options in STAR*D. *Psychol Med.* 2012 Jun; 42(6):1151-62.
2. De Leon J, Susce MT, Murray-Carmichael E. The AmpliChip

CYP450 genotyping test: Integrating a new clinical tool. *Mol Diagn Ther.* 2006; 10(3):135-51.

3. De Leon J. The crucial role of the therapeutic window in understanding the clinical relevance of the poor versus the ultrarapid metabolizer phenotypes in subjects taking drugs metabolized by *CYP2D6* or *CYP2C19*. *J Clin Psychopharmacol.* 2007; 27(3):241-5.
4. Holsboer F. How can we realize the promise of personalized antidepressant medicines? *Nat Rev Neurosci.* 2008; 9(8):638-46.
5. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, Brockmüller J. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry.* 2004; 9(5):442-73.
6. Lafuente A, Bernardo M, Mas S, Crescenti A, Aparici M, Gassó P, Catalan R, Mateos JJ, Lomeña F, Parellada E. Dopamine transporter (DAT) genotype (VNTR) and phenotype in extrapyramidal symptoms induced by antipsychotics. *Schizophr Res.* 2007; 90(1-3):115-22.
7. Lafuente, A. Bases genéticas de la esquizofrenia. *JANO. Medicina y Humanidades.* 2009; 1722:25-31.
8. Lafuente A, Bernardo M, Mas S, Crescenti A, Aparici M, Gassó P, Deulofeu R, Mane A, Catalan R, Carne X. Polymorphism of dopamine D2 receptor (*TaqIA*, *TaqIB*, and *-141C Ins/Del*) and dopamine degradation enzyme (*COMT G158A*, *A-278G*) genes and extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia and bipolar disorders. *Psychiatry Res.* 2008; 161(2):131-41.
9. Laje G, McMahon FJ. Genome-wide association studies of antidepressant outcome: a brief review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011; 35(7):1553-7.
10. Mas S, Llerena A, Saiz J, Bernardo M, Lafuente, A. Strengths and weakness of pharmacogenetic studies of antipsychotic drugs: the potential value of the PEPs study. *Pharmacogenomics.* 2012; doi:10.2217/PGS.12.159.
11. Mas S, Lafuente A. Pharmacogenetics strategies: From candidate

genes to whole-genome association analysis. Exploratory or confirmatory studies? *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2009; 7:59-69.

12. McClay JL *et al.* Genome-wide pharmacogenomic analysis of response to treatment with antipsychotics. *Mol Psychiatry*. 2011; 16(1):76-85.
13. McMahon FJ, Insel TR. Pharmacogenomics and personalized medicine in neuropsychiatry. *Neuron*. 2012; 74(5):773-6.
14. Möller HJ, Rujescu D. Pharmacogenetics–genomics and personalized psychiatry. *Eur Psychiatry*. 2010; 25(5):291-3.
15. Mrazek DA. Psychiatric pharmacogenomic testing in clinical practice. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010; 12(1):69-76.
16. Reynolds GP. The pharmacogenetics of antipsychotic treatment. *Handb Exp Pharmacol*. 2012; 212:213-39.
17. Tiwari AK, Souza RP, Müller DJ. Pharmacogenetics of anxiolytic drugs. *J Neural Transm*. 2009; 116(6):667-77.
18. Schosser A, Kasper S. The role of pharmacogenetics in the treatment of depression and anxiety disorders. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009; 24(6):277-88.
19. Weizman S, Gonda X, Dome P, Faludi G. Pharmacogenetics of antidepressive drugs: a way towards personalized treatment of major depressive disorder. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2012; 14(2):87-101.
20. Zhang JP, Malhotra AK. Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011; 7(1):9-37.

Tabla 1. Ejemplos de asociaciones en genes candidatos comunes en farmacogenética de antipsicóticos y antidepresivos.

Gen Candidat (SNP)	Implicación biológica	Antipsicóticos	Antidepresivos
<i>Farmacodinamia</i>			
SLC6A4	Transporte de serotonina	Respuesta a clozapina, risperidona y haloperidol	Respuesta, tratamiento y remisión
5HT2A rs6313 (T102C)	Receptor de serotonina	Respuesta a clozapina, risperidona y aripiprazol Riesgo de discinesia tardía	Respuesta al tratamiento con IRSS en asiáticos
A-1438G (rs6311)		Respuesta a clozapina y haloperidol. Riesgo de discinesia tardía	Respuesta a paroxetina Respuesta al tratamiento con IRSS en asiáticos
His452Tyr (rs6314)		Respuesta a clozapina	Respuesta al tratamiento
5HT6 Rs1805054 C267T	Receptor de serotonina	Respuesta a clozapina y risperidona	Respuesta al tratamiento
SLC6A3 (40-bp VNTR)	Transporte de dopamina	Riesgo de extrapiramidalismo	Respuesta menor o más lenta a varios antidepresivos
DRD2 (Taq1A, rs1800497)	Receptor de dopamina	Resposta i risc de discinesia tardana	No associat
COMT (Val108Met; rs4680)	Metabolisme dopamina i noradrenalina	Respuesta al tratamiento Riesgo de extrapiramidalismo y discinesia tardía	Mejor respuesta a mirtazapina, paroxetina, fluoxetina y fluvoxamina
<i>Farmacocinética</i>			
CYP2D6	Metabolismo de múltiples antidepresivos y antipsicóticos	Eficacia del tratamiento con varios antipsicóticos. Mayor riesgo de extrapiramidalismo y discinesia tardía	Riesgo de efectos adversos con amitriptilina Mayor respuesta a escitalotram Mayor eficacia de venlafaxina
CYP1A2	Metabolismo de múltiples antidepresivos y antipsicóticos	Mayor riesgo de discinesia tardía	Respuesta a paroxetina
ABCB1 (MDR1)	Glicoproteína-P. Transporte de fármacos a nivel de la barrera hematoencefálica	Respuesta a risperidona	Respuesta al tratamiento y riesgo de efectos adversos

Memoria 4:

FARMACOGENÉTICA Y TERAPIA ANTICOAGULANTE Y ANTIAGREGANTE PLAQUETARIA

1. Introducción

En España hay más de 600.000 personas en tratamiento con Sintrom® y cada año se incrementa el número. La prescripción de clopidogrel como antiagregante es ampliamente utilizada tanto en pacientes a los que se les ha implantado un *stent* como en general como preventivo para trombosis en pacientes de riesgo. El ácido acetilsalicílico en dosis bajas se recomienda incluso en personas de más de 65 años, como preventivo, aunque no tengan ninguna patología.

Estos medicamentos tienen una probada efectividad y hay una muy amplia experiencia clínica. Sin embargo, hay muchos pacientes que a las dosis habituales presentan hemorragias, no se previenen las trombosis o en el caso del ácido acetilsalicílico en tratamiento crónico el número de hemorragias supera el número de prevención de trombosis. Esta respuesta no esperada de efectos secundarios, a veces graves, se debe principalmente a dos causas: polimorfismos genéticos del paciente que condicionan la síntesis de enzimas involucradas en el metabolismo de los fármacos y que les confiere mayor o menor actividad, con los previsibles cambios en las concentraciones plasmáticas en relación a las esperadas, y por otro lado la interacción de medicamentos, que muchos pueden actuar como inhibidores o inductores de la síntesis de enzimas involucradas en el metabolismo de otros medicamentos, que de coincidir en el mismo paciente, pueden derivar en reacciones adversas a veces muy graves.

Consideramos que los conocimientos actuales de farmacogenética están, para muchos fármacos, a un nivel de evidencia clínica más que demostrada que justifican su aplicación en medicina asistencial, con lo que se evitarían muchas reacciones adversas que además de los efectos negativos para el paciente suponen un alto gasto para la sanidad, por los costes derivados de la reacción adversa y por el coste de medicamentos que no han surtido efecto. Datos del CDC-USA, indican que en USA el año 2011 se produjeron 700.000 ingresos a urgencias por reacciones adversas a los medicamentos,

en pacientes correctamente medicados según protocolos. De ellos 120.000 requirieron hospitalización y el coste para el sistema de salud fue de 3.500 millones de dólares. Extrapolado a España por población podrían ser unos 20.000 casos /año.

La FDA-USA obliga en más de 150 principios activos a poner en el folleto y fichas técnicas información farmacogenética, recomendado las pruebas a realizar. Ello supone entre 500-600 medicamentos en el mercado. Entre ellos los relativos a la warfarina (equivalente al Sintrom® en España) i el clopidogrel. Como conclusión, recomendamos la utilización de la farmacogenética como herramienta de rutina en la clínica del tratamiento anticoagulante y antiagregante, por las muy graves consecuencias de aplicar las dosis estándar a todas las personas sin conocer sus polimorfismos genéticos de las enzimas involucradas en su metabolismo. Además, se debe consultar bases de datos que informen de las interacciones entre todos los medicamentos que componen la medicación de cada paciente, con el fin de aplicar una terapéutica personalizada.

Hay que lograr una terapéutica personalizada, con el fin de prescribir el medicamento adecuado, a la dosis correcta para cada paciente según sus genes y teniendo en cuenta las interacciones de todos los fármacos de la medicación.

2. Anticoagulantes antagonistas de la vitamina K

La acción farmacológica anticoagulante de los derivados de la cumarina se basa en su inhibición por un mecanismo competitivo, del “complejo de la vitamina-K-reductasa”, evitando que la VK-2,3-epóxido almacenada en el hígado se transforme en la forma activa VKH2, coenzima de la carboxilasa. Dentro de esta familia de anticoagulantes orales, los más utilizados son la warfarina en USA (Coumadin®) y el acenocumarol (Sintrom®) en España, en tanto que en otros países europeos el uso de ambos es variable, no por criterios farmacológicos sino por implantación en el mercado de las distribuidoras de productos farmacéuticos. En España más de 600.000 personas están en tratamiento con Sintrom®.

El primer concepto a tener claro es que en ambos fármacos el principio activo es su molécula de forma directa, es decir, que no debe ser transformada en el hígado en el compuesto activo. Su acción terapéutica viene condicionada por dos mecanismos. El primero a través de la Fase I de la detoxificación hepática siendo el *CYP* más importante involucrado el *CYP2C9*. Según su actividad se condiciona un metabolismo “normal” en el EM (me-

tabolizador extensivo) o bien un metabolismo más lento en los portadores de SNPs que les confieran ser IM (metabolizador intermedio) o PM (metabolizador pobre), y como ambos son fármacos per se significará mayor persistencia de los mismos en sangre (mayor $t_{1/2}$), cuya consecuencia es que en ellos, a dosis óptimas para los EM, haya un alto riesgo de procesos hemorrágicos Pero por otro lado su acción no es directa sobre determinados factores de la coagulación, sino indirecta por su inhibición del “complejo de la vitamina-K-reductasa”. Por lo tanto SNPs que afecten al gen *VKORC1* que lo codifica, modificarán también la efectividad del fármaco en función de que confieran una capacidad enzimática EM, IM o PM Tenemos en consecuencia un mecanismo de acción que dependerá de dos vías a tener en cuenta a la hora de aplicarlo en la práctica. Hay datos que según las variabilidades individuales (polimorfismos genéticos) de los pacientes las dosis de warfarina para obtener un INR dentro del rango adecuado, pueden oscilar entre 0.6 y 15.5 mg/día, lo que hace temerario empezar el tratamiento en base a una dosis estándar igual para todos los pacientes.

Gen *CYP2C9*

La actividad de la enzima Citocromo 2C9 (*CYP2C9*) depende de polimorfismos genéticos (SNP) que puedan producirse en el gen *CYP2C9* que regula su síntesis. El gen del *CYP2C9* se encuentra en el cromosoma 10. Su nombre como enzima es limoneno-6-monooxigenasa. (E.C. 1.14.13.80). Se localiza en el retículo endoplásmico y se encuentra mayoritariamente en el hígado. De los SNP descritos solamente se ha demostrado alguna interacción farmacológica respecto a los alelos *2 y *3. El alelo *CYP2C9**2 presenta el SNP: (3608C>T) y el cambio de aminoácidos es (R144C). El alelo *CYP2C9**3 presenta el SNP: (42614A>C) y el cambio de aminoácido es (I359L). En población española la frecuencia estos alelos es la siguiente: un 12 % para el alelo *2 y un 6.2 % para el alelo *3, similares a los descritos en población europea.

Gen *VKORC1*

El gen *VKORC1* codifica la proteína *VKORC1* (Vitamin-K-epOxide-Reductase-Complex1), que comprende las dos enzimas que convierten a la VK-2,3-epóxido inactiva almacenada en el hígado, en *VKH2*, es decir VK-hidroquinona activa. Los anticoagulantes cumarínicos actúan inhibiendo esta enzima. El *VKORC1* es una proteína de 163 aminoácidos (18kDa) integrada a membranas y localizada principalmente en el retículo endo-

plásmico, y su mRNA se expresa en un amplio rango de tejidos. El gen *VKORC1* fue identificado, abriendo el estudio a sus SNPs y su relación con los mecanismos de la coagulación, en el año 2004 por dos grupos que lo publicaron en el mismo número de Nature en dos trabajos correlativos, Rost et al (1) y Li et al (2). De la secuenciación completa del gen *VKORC1* no se han revelado la presencia de variantes exónicas que influyan en la codificación de proteínas con actividad alterada. Sin embargo, se han detectado SNPs no codificantes que se asocian a diferentes actividades. Entre los más frecuentes están el *VKORC1* (1173C>T), el *VKORC1* (3730G>A) y el *VKORC1* (-1639G>A). Mientras que los SNPs del *CYP2C9* tienen una incidencia de un 10-15% de las respuestas individuales al fármaco, los SNPs del *VKORC1* tienen una incidencia de un 25%.

En la práctica y por su incidencia en población blanca se concreta en el estudio del polimorfismo (-1639G>A). Es un polimorfismo en la región promotora del gen y su consecuencia es una menor actividad de la proteína-enzima codificada. Por estudios de laboratorio se ha visto que el alelo G es más activo, aproximadamente un 44% más, que el alelo A. El proceso, en el caso del alelo A, se cree debido a que el defecto en este promotor condiciona la síntesis de menos copias del mRNA, y en última consecuencia menos copias de la enzima. Su frecuencia en la raza blanca es del orden del 40%, pero en poblaciones asiáticas su frecuencia llega al 90%, y esto puede explicar porqué en estas poblaciones se ha reportado que para normalizar su INR se necesita mucho menos dosis de warfarina que las reportadas en población europea o blanca de USA. Como concepto práctico, podemos decir que los pacientes con el genotipo A responden a menos dosis iniciales que los portadores del alelo G. En los heterocigotos el efecto es intermedio. El alelo A en estado heterocigoto (G/A) requiere a título orientativo un 28% menos de dosis de warfarina que los G/G (20). Su determinación influye aproximadamente en un 16 % de las necesidades de ajuste de dosis. Aunque su frecuencia es muy variable según poblaciones, el genotipo G/A suele estar en una frecuencia del 15-20 % y el G/G en población blanca se encuentra en el 1% de la población.

El International Warfarin Pharmacogenetics Consortium ha realizado un importante estudio con 4.043 pacientes, publicado en el año 2009, clasificándolos por sus variantes genéticas, y viendo la respuesta anticoagulante según la dosis de warfarina. Han elaborado un algoritmo en el que figura la dosis a administrar según el genotipo del *CYP2C9* en conjunción con el genotipo del *VORKC1* (3).

Para resaltar la importancia que tiene el ajuste de dosis en función de los test genéticos, en la Figura 1, tomada de Sconce et al (4) se pueden observar los importantes cambios de dosis según los SNP de los dos genes citados.

3. Antiagregantes plaquetarios

En el proceso de la coagulación sanguínea tiene una gran importancia el proceso de agregación de las plaquetas. Si se inhibe dicho mecanismo, se producirá un efecto anticoagulante. Los fármacos de este grupo se conocen como antiagregantes plaquetarios y el más utilizado es el clopidogrel.

Clopidogrel (Plavix®)

El clopidogrel es un inhibidor específico, de los llamados de segunda generación. Es una tienopiridina y es un inhibidor del factor plaquetario $P2Y_{12}$ que inhibe irreversible y selectivamente la unión del ADP a su receptor plaquetario y la activación subsiguiente del complejo de las glicoproteínas IIb/IIIa mediada por ADP. No inhibe la acción de la fosfodiesterasa. Su acción se inicia entre 1-2 horas de la ingestión y tras dosis repetidas puede alcanzar inhibición sustancial de la agregación plaquetaria. Su estado de equilibrio se alcanza a los 3 a 7 días. Su nombre comercial actual es Plavix® y viene en dosis de 75 mg, recomendándose una dosis diaria.

Como primer concepto a tener en cuenta es que el clopidogrel es un profármaco, es decir la acción antiagregante –por lo tanto anticoagulante- no reside en la molécula del fármaco *per se*, sino en uno de sus metabolitos formados a través de la acción del *CYP2C19* de la fase I de la detoxificación hepática. Es decir, el esquema mental que hay que tener al interpretar las pruebas farmacogenéticas es el inverso del que teníamos para los anticoagulantes cumarínicos. En efecto, mientras que en los cumarínicos hemos visto que eran directamente el fármaco, y por tanto en los pacientes PM o IM había que dar menos dosis dado que con la dosis estándar de los wt había riesgo de hemorragias, en el caso del clopidogrel el esquema mental es el inverso, en los pacientes PM o IM del *CYP2C19* habrá menos conversión al fármaco activo y en consecuencia menos acción antiagregante, es decir, más riesgo de trombosis.

Gen *CYP2C19*

Hay tres genotipos del *CYP2C19* a tener en cuenta. Dos que lo metabolizan más lentamente, por lo que se sintetiza menos fármaco activo y una mayor cantidad se metaboliza a través de las esterasas a un metabolito inactivo, son el *CYP2C19**2 (681G>A) y el *CYP2C19**3 (636G>A) Se ha reportado que pacientes con estos genotipos presentan más accidentes vasculares que los de genotipo wt. Su frecuencia es bastante variable según etnias. El ge-

notipo wt *CYP2C19**1/*1, se presenta en el 74% de la raza blanca, el 66% en raza negra y el 38 % en asiáticos. Los genotipos con alelos *1/*2, *1/*3, con actividad intermedia, se presentan en un 26% en raza blanca, un 29 % en raza negra y un 50% en asiáticos y los alelos *2/*2, *2/*3 y *3/*3, es decir, los muy poco metabolizadores en un 2%, 4% y 12% respectivamente. Hay bastantes trabajos sobre el tema, pero por estar muy bien estructurado citamos el de Mega et al (5), que en un estudio realizado con 1.477 pacientes, encontraron poca respuesta farmacológica en un 30% de los pacientes y al hacer los estudios farmacogenéticos se vio que todos ellos resultaron ser portadores de al menos un alelo *2 o *3, con una reducción de respuesta media del 32,4%. La conclusión fue que los pacientes con los alelos *2 y *3, presentan menos antiagregación y una tasa más elevada, más del doble, de eventos cardiovasculares incluidas trombosis en pacientes portadores de *stents*.

Recientemente se ha caracterizado el polimorfismo *17, (9) que confiere a la enzima *CYP2C19* una muy alta actividad, y los efectos clínicos de este polimorfismo son más riesgo de sangrado por haber picos más altos de formación del fármaco activo. En estos pacientes puede ser aconsejable buscar un antiagregante alternativo.

Prasugrel (Effien®)

El prasugrel, al igual que el clopidogrel, es también un antiagregante plaquetario del grupo de las tienopiridinas y por lo tanto inhibidor del receptor plaquetar del ADP. Es un antiagregante de la llamada tercera generación. Es también un profármaco, y su metabolismo es similar al del clopidogrel, pues mayoritariamente se elimina a través de estererasas a compuestos inactivos y un porcentaje minoritario (15-20 %) por acción de los *CYPs*: 3A, 2B6, 2C9 y principalmente 2C19. Sin embargo debido a las diferentes vías de metabolización, se afecta menos por los polimorfismos del *CYP2C19*.

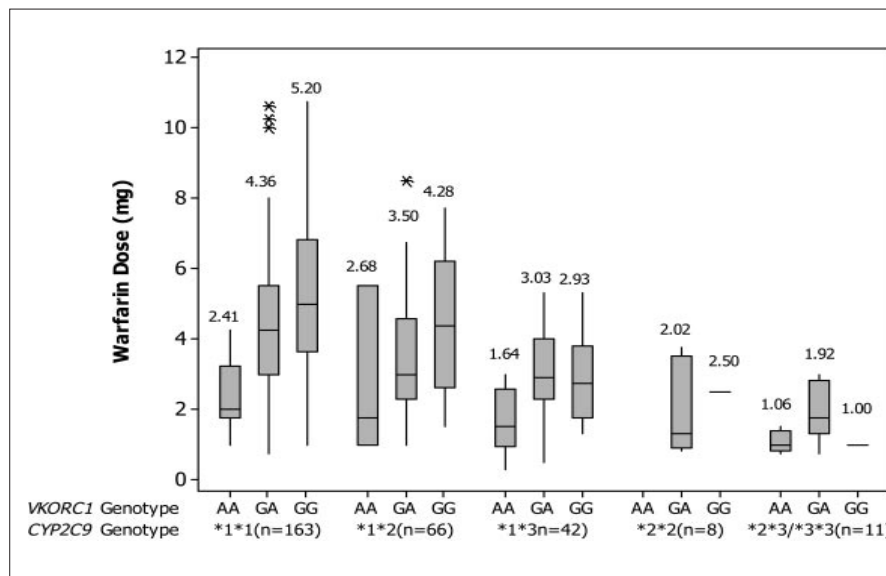
El trabajo más completo sobre las diferencias entre el prasugrel y el clopidogrel es el realizado por el grupo TRITON-TIM (*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction*) (6). Trabajaron con un colectivo de 13.608 pacientes con riesgo moderado-alto de padecer un síndrome coronario agudo, abarcando todo tipo de patologías relacionadas, y que era previsible a corto plazo tener que practicarles una intervención quirúrgica de bypass o de colocación de un *stent*.

Desde un enfoque farmacogenético, la parte positiva se puede extraer del trabajo de Mega y col. del año 2009 (7), en el que demostraron una buena acción terapéutica a las dosis estándar en pacientes con el *CYP2C19**2, lo

que abre una alternativa para estos pacientes que, como hemos descrito, tienen problemas con el clopidogrel

Recientemente se han publicado las Directrices para el tratamiento con clopidogrel o prasugrel según el fenotipo del gen CYP2C19, SA Scott et al (8).

FIGURA I



4. Bibliografía

1. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, Conzelmann E, Pelz HJ *et al.* Mutations in *VKORC1* cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature*. 2004; 427: 537-41.
2. Li T, Chank CY, Jin DY, Lin PJ, Khvorova A, Stafford DW. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. *Nature*. 2004; 427: 541-44.
3. The international Warfarin Pharmacogenetics Consortium. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *New Eng J Med*. 2009; 360(8): 753-64.

4. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, Avery P, Monkhouse L, King P, *et al.* The impact of *CYP2C9* and *VKORC1* genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood*. 2005; 106: 2329-33.
5. Mega J, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT *et al.* Cytochrome *P-450* polymorphisms and response to clopidogrel. *N Eng J Med*. 2009; 364(4):354-62.
6. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S *et al.* Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndrome. *New Eng J Med*. 2007; 357(20): 2001-15.
7. Mega JL, Close SL, Wiviott SD. Cytochrome *P450* genetic polymorphisms and the response to prasugrel: Relationship to pharmacogenetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation*. 2009; 119: 2553-60.
8. SA Scott *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Cytochrome *P450-2C19 (CYP2C19)* Genotype and Clopidogrel Therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2011; 90 (2): 328-332.
9. Sibbing D *et al.* Cytochrome *2C19*17* Allelic Variant, Platelet Aggregation, Bleeding Events, and Stent Thrombosis in Clopidogrel-Treated Patients with Coronary Stent Placement. *Circulation*. 2010; 121:512-518.

Memoria 5:

FARMACOGENÉTICA DEL TRATAMIENTO CON ESTATINAS (ATEROSCLEROSIS)

1. Introducción

Las estatinas son uno de los grupos farmacológicos de uso más habitual. Según datos de la memoria del CGCF del año 2009, se vendieron en España más de 37 millones de unidades y el coste fue de más de 830 millones de euros. El mantener el colesterol por debajo de 200 mg/dl es un dato que quizás se ha sacralizado, y parece que sea un objetivo primario de salud, aunque el dato en sí sólo ha de ser uno más en la evaluación de cada paciente, conociendo otros muchos datos de su salud y hábitos de vida y valorando los factores de beneficio/riesgo, antes de decidir su prescripción. Bajar los niveles de colesterol es bueno y mejora el riesgo de procesos cardiovasculares. Además, las estatinas tienen otros efectos positivos para la salud que hace recomendable su prescripción. Sin embargo, como todos los medicamentos, tienen también efectos adversos y el más destacado es el de la producción de mialgias y miopatías a veces graves, que afectan a un 10-12 % de la población que las utiliza, según un informe reciente de un comité de expertos, con una exhaustiva revisión de bases de datos sobre el tema (1). Previamente se habían publicado decenas de publicaciones sobre el problema y en el mismo sentido. Sólo recordar que el primer aviso serio se produjo con la cerivastatina, que en el año 2001 fue retirada del mercado por haberse asociado en USA a más de 100 muertes por rabdomiolisis (2). Ante la gravedad de los hechos y la dificultad de saber la etiopatogenia de las miopatías asociadas a las estatinas, se llevo a cabo un GWAS (*Genome Wide Association Study*), estudiando 300.000 SNP en un grupo de pacientes con estatinas y miopatía y un grupo equivalente de control sin estatinas (3). De los 300.000 SNP sólo dos SNP demostraron ser significativos y ambos del gen *SLCO1B1*. La pregunta obligada: ¿qué proteína codifica este gen?: La respuesta es la proteína *OATP1B1*. ¿Qué función tiene esta proteína?: Es la proteína de transporte transmembrana y de influjo que transporta las estatinas de la sangre al interior del hepatocito. A partir de este conocimiento se elaboró la teoría de la etiopatogenia de la miopatía, demostrada

con posterioridad mediante estudios experimentales y clínicos. Al penetrar con mucha menos proporción (varía según estatinas) en el hepatocito, su acción farmacológica es menor (pacientes resistentes al tratamiento) y al mismo tiempo se aumentan sus niveles en sangre y por tanto se elevan sus niveles en otros órganos y tejidos a unos niveles mucho más altos que los experimentados en los ensayos clínicos. En el músculo (y en otros tejidos) las estatinas inhiben la síntesis de *CoQ10*, que es una molécula clave en la cadena de transporte electrónico mitocondrial, situado entre el complejo 2 y el complejo 3 y que es clave para la correcta producción de ATP. Con déficit de *CoQ10* se produce menos ATP y muchos radicales libres, y esta es la causa de la miopatía.

2. Conclusiones

Los pacientes que tengan el polimorfismo c.521T>C del gen *SLCO1B1* (rs4363657), no deben tomar estatinas. Se considera solamente este polimorfismo por importancia en el proceso y frecuencia en la población una vez hechos estudios clínicos posteriores al descubrimiento.

3. Bibliografía

1. Thura T Abd & Terry A Jacobson. Statin-induced myopathy: a review and update. *Expert Opin. Drug Saf.* 2011; 10(3):373-387.
2. Curt D Furberg and Bertram Pitt. Withdrawal of cerivastatin from the world market. *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2001; 2:205-207.
3. The SEARCH Collaborative Group. *SLCO1B1* Variants and Statin-Induced Myopathy. A Genome-wide Study. *N Engl J Med.* 2008; 359:789-99.

