

Farmacogenética en onco-hematología

Tema 5: En relación a tumores hematológicos

Jesús M Hernández Rivas¹, Rogelio González-Sarmiento²

¹ Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca y Unidad de Diagnóstico Molecular y Celular del Cáncer, IBMCC, Centro de Investigación del Cáncer, Universidad de Salamanca-CSIC; ² Laboratorio de Consejo Genético en Cáncer Hereditario, IBMCC, Centro de Investigación del Cáncer, Universidad de Salamanca-CSIC y Unidad de Medicina Molecular-Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca.

Introducción

En la última década se han producido avances sustanciales en el tratamiento de las hemopatías malignas. El uso del mesilato de imatinib en la leucemia mieloide crónica (Druker, 2001) y la generalización del tratamiento con anticuerpos monoclonales (Ac Mo) (Coiffier, 2002) supusieron el inicio de los tratamientos frente a dianas moleculares. A estos fármacos se han añadido una gran cantidad de inhibidores tirosina-kinasa y otros Ac Mo, que han revolucionado la terapia del cáncer. Más recientemente se han comenzado a usar otras estrategias como la inhibición de proteasomas (San Miguel, 2008) o el uso de la lenalidomida como tratamiento de los síndromes mielodisplásicos (SMD) o del mieloma múltiple (MM). Por tanto, a pesar de que el tratamiento de las hemopatías malignas sigue estando basado en los agentes quimioterápicos, en la actualidad el uso de estos fármacos ofrece nuevas y esperanzadoras posibilidades en la terapia de las leucemias y de los linfomas (Coate, 2010).

A diferencia de los tumores sólidos, en los que se ha demostrado que determinados genes condicionan una predisposición a padecer cáncer de colon o de mama, en las neoplasias hematológicas no se habían descrito genes asociados con su aparición. Sin embargo, en los últimos años se han publicado varios estudios que demuestran que algunas hemopatías linfoides B pueden estar condicionadas genéticamente (Di Bernardo, 2008).

El tratamiento de las hemopatías malignas es muy complejo porque, en la mayoría de los enfermos, es necesaria la producción de prolongados periodos de aplasia para que sea eficaz. Además, el uso del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) sigue siendo, en muchos casos, la única posibilidad curativa que tienen estos enfermos. Tanto el tratamiento con quimioterapia agresiva como el uso del TPH condicionan la aparición de muchos efectos secundarios (infecciones, enfermedad del injerto contra el huésped, etc), que precisan del uso de medicamentos específicos durante la evolución de estos enfermos (antibióticos de amplio espectro, antivirales, inmunomoduladores, etc) y en cuya eficacia también se basan los éxitos conseguidos en los últimos años.

Por consiguiente, el tratamiento de las hemopatías malignas es complejo y abarca muchos campos y fármacos. En esta revisión nos centraremos en los aspectos farmacogenéticos y farmacogenómicos de las nuevas terapias usadas en Hematología sin olvidar algunos de los agentes quimioterápicos y fármacos de soporte que, por su uso habitual, siguen siendo uno de los pilares básicos de los tratamientos de estas enfermedades.

Genes que predisponen a las hemopatías malignas

La existencia de genes relacionados con el cáncer es conocida desde hace tiempo. Hay una clara relación entre la pérdida del gen del retinoblastoma y el padecimiento de este raro tipo de neoplasia. Posteriormente, se ha determinado que las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 están relacionadas con el riesgo a padecer cáncer de mama o de ovario familiar y que las familias que tienen mutaciones en el gen APC tienen mayor incidencia de cáncer de colon. Sin embargo, la relación entre mutaciones genéticas y las hemopatías malignas no ha podido establecerse, a pesar de haberse investigado en profundidad, hasta fechas recientes. La aportación que han hecho los estudios de asociación genética (GWAS) al conocimiento de las enfermedades de base genética ha servido para definir la presencia de nuevos genes relacionados con la predisposición a padecer la leucemia aguda linfoblástica (LAL) (Treviño 2009) y la leucemia linfática crónica (LLC) (Di Bernardo, 2008).

Algunos estudios de asociación genética han determinado la existencia de varios loci que pueden predisponer a la aparición de una LLC. Los primeros análisis demostraron una asociación de 6 loci localizados en 2q13, 2q37.1, 6p25.3, 11q24.1, 15q23 y 19q13.32 (Di Bernardo, 2008). Posteriormente este estudio se ha ampliado a más casos demostrando que los polimorfismos localizados en 2q37.3 (exón 12 del gen *FARP2*), 8q24.21, 15q21.3 o en 16q24.1 pueden tener relación con la LLC. Otras localizaciones genéticas en 15q25.2 (gen *CPEB1*) o en 18q21.1 también podrían tener que ver con la

presencia de esta asociación. Estos estudios han sido validados en una población española, británica y sueca (Crowther-Swanepoel, 2010). Además, se ha demostrado que la presencia de varios de estos polimorfismos se asocia con un mayor riesgo de padecer una LLC y con la evolución clonal de esta enfermedad (Grubor, 2009).

Desde hace tiempo se había postulado que determinados polimorfismos en los genes que codifican subunidades del CYP450 o del gen *NQO1* podrían estar en relación con la aparición de leucemias agudas secundarias, pero estos estudios no han podido confirmarse (Cheok, 2006). Sin embargo, recientemente en la leucemia aguda linfoblástica se ha determinado que la presencia de polimorfismos de varias regiones puede asociarse con el mayor riesgo de padecer una LAL infantil. De entre todos esos polimorfismos destacan a nivel farmacogenómico los presentes en el gen *ARID5B* porque no sólo diferenciaría algunos subtipos de LAL, sino que podría relacionarse con los niveles de metotrexato celular y los del gen *IKZF1*, localizado en el brazo corto del cromosoma 7, y que tiene un importante interés pronóstico en esta enfermedad (Treviño, 2009, Papaemmanuil, 2009).

Fármacos frente a dianas tumorales

El desarrollo de fármacos específicos frente a dianas tumorales ha revolucionado el tratamiento del cáncer. Desde la publicación, hace casi una década, de los primeros resultados con mesilato de imatinib en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC), los inhibidores tirosina-kinasa han demostrado su eficacia no sólo en esta enfermedad, sino en otras hemopatías malignas y en tumores sólidos, mejorando de manera considerable el pronóstico de la LMC (Druker, 2001, Salgio, 2010, Katarjian, 2010). Esta enfermedad se ha convertido en el modelo de cómo el conocimiento de las alteraciones moleculares puede ser la base del diseño de moléculas específicas que permitan controlar el proceso neoplásico. La LMC se produce por una t(9;22), el cromosoma Filadelfia, donde se fusionan los genes ABL,

situado en el cromosoma 9 y con actividad tirosina-kinasa, con el gen BCR, situado en el cromosoma 22. El resultado es la producción de una proteína quimérica con actividad tirosina-kinasa incrementada, que promueve una proliferación celular descontrolada. El mesilato de imatinib actúa bloqueando la unión del BCR y del ABL (Melo, 2007). Es evidente que este mecanismo no es común a todos los tumores, que en la mayoría de las ocasiones se caracterizan por una gran complejidad a nivel molecular, pero ha servido de modelo para el uso de otros agentes similares en varios tipos de cáncer.

Imatinib se metaboliza en un 75% vía CYP3A4/5 mientras que otras isoenzimas del citocromo P450 (1A2, 2D6, 2C9 y 2C19) desempeñan un papel secundario. Las variaciones en estos genes o en el transportador ABCG2 pueden modificar los niveles de imatinib (Gardner 2006, Takahashi 2010). Además se ha demostrado que la respuesta a imatinib puede estar mediada por polimorfismos en el gen OCT1 (White, 2006, Takahashi 2010).

Posteriormente se han desarrollado otros fármacos que tienen mayor actividad tirosina-kinasa, como dasatinib y nilotinib por lo que pueden usarse en los casos de LMC resistentes al imatinib, que en muchas ocasiones se producen por la aparición de mutaciones en el gen ABL (Soverini, 2007). Ambos fármacos han demostrado su mayor eficacia que imatinib en la primera línea de tratamiento de la LMC (Kantarjian, 2010; Saglio, 2010). Nilotinib se metaboliza principalmente por la enzima CYP3A4 y en menor medida por la CYP2C8. Una parte importante se excreta en heces vía biliar. Ello hace que la presencia de hiperbilirrubinemia requiera reducción en la dosis diaria del fármaco. De hecho si es de grado 3/4 el fármaco debe administrarse como una sola dosis diaria en lugar de cada 12 h que es la cadencia normal. Las personas que presentan polimorfismos en el gen UGT1A1, como los afectados del síndrome de Gilbert, pueden tener hiperbilirrubinemia no conjugada y requerir ajuste posológico de este fármaco. La FDA ha recogido la determinación farmacogenética del UGT1A1 en relación con el empleo de irinotecan, en su tabla de biomarcadores incluidos en los prospectos de fármacos. Singer, 2007).

Farmacogenética de los quimioterápicos usados en el tratamiento de las hemopatías malignas

Al igual que el resto de los fármacos, los agentes usados en el tratamiento de las hemopatías malignas sufren los procesos de metabolización que se han comentado en los respectivos capítulos de esta serie. En las tablas 1 y 2 se recogen la relación entre el gen *ABCB1* (*MDR1*) y los genes de las subunidades del complejo CYP450 y este grupo de fármacos.

El gen *ABCB1* tiene un destacado interés en los fármacos antineoplásicos porque sus polimorfismos pueden condicionar una menor eficacia de estos fármacos. De esta manera las células que tienen niveles más altos de *MDR1* desarrollan más resistencia al tratamiento con vincristina o doxorubicina.

La mayoría de los fármacos usados en el tratamiento de las hemopatías malignas se metabolizan por la isoforma 3A4 del citocromo P450 (tabla 2). Como se ha referido en otras partes de esta obra, la enzima CYP3A4 presenta pocos polimorfismos que alteren su función, por lo que los niveles de estos fármacos rara vez se verán afectados por estos aspectos. Sin embargo, algunos de ellos pueden ser sustratos de otras isoformas. Los más importantes se detallan en la tabla 2. Cabe destacar que la enzima 2B6 tiene relación con la ciclofosfamida mientras que los niveles de vincristina pueden afectarse por polimorfismos de la isoenzima CYP3A5 (tabla 2). En relación con la ciclofosfamida los isoenzimas del citocromo P450 responsables de su activación son CYP2B6 y los miembros de la subfamilia CYP2C y CYP3A4. CYP2C19 es uno de los enzimas encargados de la biotransformación de la ciclofosfamida en el hígado a su forma activada, 4-hidroxi-ciclofosfamida, que es un tautómero de aldofosfamida. Ésta última es la que espontáneamente se descompone al metabolito alquilante. Por ello, en los enfermos metabolizadores pobres para 2C19 las dosis habituales de ciclofosfamida serán menos eficaces. En los pacientes con fenotipo metabolizador lento, CYP2D6 se puede producir un descenso en la tasa de activación del fármaco y, como consecuencia de ello, una disminución de la eficacia del tratamiento. (Rodríguez-Antona, 2006)

Las epipodofilotoxinas VP16 y VM 26 son inhibidores de la topoisomerasa II, que se metabolizan vía CYP3A4 y 3A5 para generar su metabolito activo. La posible influencia de las variantes en estos genes sobre la eficacia y toxicidad de estos fármacos no está suficientemente determinada.

La vincristina se usa en combinación con otros fármacos en el tratamiento de las neoplasias linfoides. Hay una gran variabilidad interindividual en cuanto a su eficacia y a la aparición de neurotoxicidad, pero su causa se desconoce (Frost, 2003). La vincristina se convierte en su metabolito activo a través de las isoformas 3A5 (en mayor medida) y 3A4, pero la relación entre la existencia de polimorfismos de estas regiones y la eficacia de vincristina no está determinada (Dennison, 2007).

El metotrexato se transporta por OATP1B1 (SLCO1B1). De este gen se han descrito varios haplotipos, los más importantes son: *1A, *1B, *5 y *15. Estos haplotipos se pueden presentar en casi un tercio de la raza caucásica y pueden dar lugar a un menor transporte de los fármacos que usan SLCO1B1 y aumentar los niveles de metotrexato.

Además de los quimioterápicos, en el tratamiento de las neoplasias hematológicas se usan cada vez más otros agentes, que no pueden considerarse citostáticos porque tienen otros mecanismos de acción, pero que se usan cada vez más en la práctica clínica. Uno de los fármacos más usados es bortezomib, un fármaco inhibidor del proteasoma, usado en el tratamiento del mieloma múltiple y de algunos tipos de linfomas (San Miguel, 2008). Las vías de eliminación del bortezomib no han sido evaluadas *in vivo*. *In vitro*, CYP3A4 y CYP2C19 son cuantitativamente los principales enzimas responsables del metabolismo de este fármaco. Los estudios *in vitro* indican que bortezomib es un inhibidor débil de las isoenzimas CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. De manera que el fenotipo metabolizador lento de CYP2C19 podría afectar a la biodisponibilidad del fármaco.

Otros agentes usados en el tratamiento de la hemopatías malignas son la talidomida y los IMiD como la lenalidomida. Los IMiD son una clase de inmunomoduladores, análogos estructurales y funcionales de la talidomida, que se emplean en el tratamiento de diferentes clases de enfermedades

neoplásicas, inflamatorias y autoinmunes. Después de cesar su utilización por producir efectos teratogénicos severos, la talidomida ha vuelto a usarse como un fármaco eficaz en el tratamiento del mieloma múltiple. La talidomida se activa por el CYP450 por lo que su actividad puede estar condicionada por polimorfismos en las isoformas 2B6, 2C9 y 2C19 (Tabla 2) (Ando, 2002). De esta manera, se ha demostrado que los enfermos con mieloma múltiple, metabolizadores pobres para 2C19 tienen peor pronóstico cuando son tratados con regímenes que contienen talidomida (Li, 2007).

Lenalidomida es un derivado de talidomida que añade a las propiedades antiangiogénicas, un efecto inmunomodulador. Su mecanismo de acción y su metabolismo no están bien determinados, pero es conocido que las variaciones en el gen *PTGS2*, que codifica para la sintasa 2 de la prostaglandina G/H, responsable del catabolismo del ácido araquidónico, podrían influir en la respuesta a lenalidomida, pero se necesitan estudios clínicos extensos que demuestren esta asociación (Paivandi 2004).

Inhibidores de la tiopurina metil transferasa

Los polimorfismos del gen de la tiopurina metiltransferasa (*TPMT*) son uno de los ejemplos mejor desarrollados de la farmacogenética clínica (Weinshilboum y Sladek, 1980). Este enzima cataliza la metilación de algunos fármacos como la azatioprina, la mercaptopurina y la tioguanina. La mercaptopurina es la base del tratamiento de mantenimiento de la leucemia aguda linfoblástica (LAL), mientras que la azatioprina es útil en el tratamiento de las enfermedades reumáticas y en el trasplante de órganos sólidos. Las posibilidades de curación de los niños que padecen una LAL son superiores al 85%, lo que ha hecho del tratamiento farmacológico de esta enfermedad uno de los éxitos más importantes y precoces en el tratamiento del cáncer (Stanulla, 09; Pui y Evans, 2006). Se conocen al menos 24 alelos de este gen (Tabla 3), pero más del 90% de los polimorfismos que implican una disminución o anulación en la función de este gen son el *TPMT*2*, el **3A* y el **3C* (Cheok 2006). La incidencia de estos

alelos en raza blanca puede cifrarse en torno al 5% (especialmente del *3A, que es el más frecuente) por lo que la FDA recomienda su estudio en los enfermos que van a ser tratados con este tipo de fármacos. Sin embargo, su uso en Europa es inferior a la tercera parte de los enfermos que van a recibir este tratamiento (Woelderink A, 2006) quizás porque la incidencia de los polimorfismos en el gen *TPMT* aún no está bien determinada en nuestro medio (Tabla 4). Sin embargo, se dispone de datos que reflejan que en torno al 1% de los enfermos tratados pueden presentar una disminución en la actividad enzimática, por lo que en estos pacientes el uso de mercaptopurina pudiera originar periodos prolongados de aplasia con el consiguiente retraso en el tratamiento (Relling, 1999).

El genotipado de este gen puede ser difícil porque hay un pseudogén localizado en 18q21.1, que tiene una homología del 98% con la secuencia codificante de *TMTP* por lo que es preciso elegir con cuidado los cebadores específicos de este gen. Su análisis se puede llevar a cabo por cualquiera de las metodologías descritas en esta obra, si bien hay que tener especial cuidado si se usa RFLP-PCR debido a que en muchas ocasiones se produce una digestión parcial de los fragmentos que puede alterar los resultados (Brower, 2001).

En la actualidad se están llevando a cabo ensayos clínicos en los que se incluye la determinación de la enfermedad residual mínima y el genotipado de *TPMT* para determinar si su uso puede definir grupos de riesgo y, en consecuencia, incluir su determinación en el diseño de una estrategia terapéutica individualizada en los enfermos con LAL (Stanulla 2005). Por el contrario, la relación entre los polimorfismos de este gen y la aparición de tumores secundarios, especialmente gliomas, no ha podido ser probada en todas las series (Relling, 99, Stanulla, Blood 06)

Anticuerpos monoclonales

En la última década se han incorporado una gran cantidad de anticuerpos monoclonales (AcMo) al tratamiento del cáncer y, con especial relevancia, de las hemopatías malignas. De todos ellos, el AcMo antiCD20, rituximab, fue el primero aprobado por la FDA y es el que se asociado con una mayor eficacia(Coiffier, 2002). Por tanto, en la actualidad, ha pasado a formar parte del tratamiento inicial de la mayoría de los enfermos con linfoma no Hodking de estirpe B (LNH-B), que expresan CD20, y en muchos enfermos con procesos autoinmunes como la púrpura trombocitopénica idiopática. El mecanismo por el que rituximab produce su efecto no está aún bien definido, si bien se ha postulado que su acción puede efectuarse vía citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo o de complemento o ejercer un efecto antiapoptótico directo. En los LNH-B rituximab se administra conjuntamente con quimioterapia porque su eficacia antitumoral usado de manera aislada es baja (Kim, 2009).

Hay una gran variabilidad interindividual tanto en la eficacia como en los efectos secundarios, lo que sugiere que el efecto de rituximab pueda guardar relación con la presencia de polimorfismos en la FCG, que es su lugar de unión. Se han descrito muchos polimorfismos en los receptores de la fracción gamma de Fc (FcGR). Algunos de ellos, como los de FCGR2A no afectan a la unión de las IgG por lo que no son relevantes (Binstadt, 2003). Sin embargo, los polimorfismos VV en el FCGR3A en la posición 158 condicionan una mayor afinidad por el AcMo y se asocian con una mayor eficacia de rituximab (Cartron 2002, Hatjiharissi 2005). Se ha descrito un segundo polimorfismo en este gen, en la posición 48, aunque su influencia en la respuesta al tratamiento con rituximab no está aún determinada (Van Sorge, 2003). Además se ha determinado que la isoforma FCR3B NA1 tiene mayor afinidad que el resto de las isoformas de este receptor. También se han descrito variantes de FCR2B cuyo significado no está bien definido (Kim 2009).

Las repercusiones de estos polimorfismos a nivel clínico están bien documentadas; así se ha demostrado que la presencia de los polimorfismos 131 en FCGR2A y del genotipo VV en la posición 158 en FCGR3A se asocia con una mejor respuesta al tratamiento con rituximab en los enfermos con

linfoma folicular (Catron 2002, Weng 2003,). La presencia del genotipo VV en FCGR3A se ha asociado también con mayor supervivencia en estos enfermos (Carlotti 2005); sin embargo, no se ha podido determinar que las variantes en FCGR2 puedan relacionarse con mejor respuesta o mayor supervivencia a rituximab (Kim 09). Estos resultados son extrapolables a los enfermos con linfoma difuso de células grandes B y otros síndromes linfoproliferativos B (Kim et al 06).

En relación con la aparición de efectos secundarios al tratamiento con rituximab se ha relacionado al genotipo VV de la posición 158 de FCGR3A con la aparición de neutropenia tras rituximab (Weng 07); sin embargo, no hay datos suficientes que relacionen la presencia de polimorfismos con la aparición de las reacciones de hipersensibilidad que presentan algunos enfermos tratados con rituximab.

Terapia de soporte en las hemopatías malignas

Los tratamientos usados en las leucemias y linfomas ocasionan una gran cantidad de efectos secundarios, que deben prevenirse. Esto hace que en el tratamiento integral del enfermo oncológico sea preciso administrar, en la mayoría de las ocasiones, otros fármacos para prevenir o tratar la emesis, las infecciones o el síndrome de lisis tumoral. Aunque algunos de estos fármacos son motivo de otros capítulos de esta obra es conveniente reseñar algunos datos.

Los enfermos tratados con antieméticos antagonistas del receptor 5-HT, como el ondansetrón y el tropisetron, que tienen varias copias de los alelos 1 o 2 de la enzima CYP2D6 suelen tener niveles plasmáticos bajos si son tratados con dosis habituales de estos antieméticos (Candiotti, 2005).

Dentro de los agentes antifúngicos está bien determinado que caspofungina se transporta por OATP1B1 (SLCO1B1), de manera que los enfermos con cualquiera de los haplotipos que conducen a un menor transporte del fármaco

motivarán su acumulación en sangre (SLCO1B1*1A, *1B, *5 o *15). Recientemente se ha establecido que otro de los nuevos antifúngicos, voriconazol, se metaboliza vía 2C19, 2C9 y 3A4 por lo que la FDA también hace referencia a la asociación entre polimorfismos de la isoforma CYP2C19 y manejo de voriconazol en la tabla ya mencionada de biomarcadores recogidos en la información autorizada en el prospecto del fármaco. Por último se ha demostrado que los enfermos con polimorfismos en el gen de la glucosa 6 fosfato dehidrogenasa tienen reacciones adversas cuando son tratados con el agente uricosúrico rasburicasa, usado para prevenir el síndrome de lisis tumoral. Por ello, la FDA hace la consideración de la posibilidad de la realización de esta determinación genética en los enfermos que vayan a recibir este tratamiento.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)

El TPH continúa siendo la única opción curativa en el tratamiento de la mayoría de las hemopatías malignas. Además, en los últimos años se ha incrementado de manera notoria el número de TPH porque se puede acceder a donantes no emparentados y a progenitores obtenidos de sangre de cordón umbilical. Estas nuevas modalidades en muchas ocasiones conllevan la aparición de efectos secundarios que deben controlarse, fundamentalmente la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) bien aguda o crónica. La prevención y el tratamiento del EICH se basa en el uso de agentes inmunosupresores como los esteroides, el metotrexato o los inhibidores de la calcineurina, que también son la base del tratamiento de los trasplantes de órganos sólidos. Entre estos últimos los más usados son la ciclosporina y el tacrolimus. Ambos fármacos requieren monitorización y, en muchos enfermos, su ajuste posológico es difícil.

Aunque no se dispone de estudios concluyentes es posible que los polimorfismos en el gen *ABCB1* (*MDR1*) tales como C3435T o T3435T disminuyan la absorción de ciclosporina. Por el contrario, las dosis de tacrolimus que necesitan los enfermos con el polimorfismo C3435T son más bajas (Zhou, 2008). Además se ha comprobado que los polimorfismos C3435T y G2677T suelen estar asociados por lo que son precisos más estudios que

analicen todas estas posibles variables (Zheng, 2002). Por último, hay que reseñar que ambos inhibidores de la **calcineurina** son también inhibidores de OATP1B1 (SLCO1B1) lo que puede condicionar el transporte de otros fármacos usados en el TPH.

Farmacogenómica en Hematología

La posibilidad de disponer de líneas celulares representativas de los tumores hematológicos combinada con las técnicas de microarrays de expresión ha facilitado en los últimos años muchos estudios que definen mediante qué mecanismos de acción los fármacos antitumorales ejercen su efecto. Así, se ha comprobado que en el mieloma múltiple el melfalán actúa inhibiendo la replicación de ADN y la proliferación a la vez que bloquea el ciclo celular, efecto que también se observa con doxorubicina. Bortezomib actúa aumentando la expresión de las “heat shock proteins”. De esta manera es posible analizar no sólo la eficacia de nuevos fármacos, sino también su mecanismo de acción (Maiso, 2006).

En ocasiones este tipo de estudios sirve para explicar situaciones que se observan en la práctica clínica. Es un hecho bien conocido que los enfermos con leucemia linfática crónica que tienen pérdidas en el brazo corto del cromosoma 17 (en el que se ubica el gen P53) suelen responder mal al tratamiento con fludarabina. Mediante un estudio de biochips de expresión se ha demostrado que este fármaco actúa mediante una respuesta transcripcional dependiente de P53. Por tanto, este estudio farmacogenómico demuestra que las células que tienen pérdida del gen P53 no son tan sensibles al tratamiento con fludarabina (Rosenwald, 2004).

Por último, es preciso reseñar que se han hecho estudios “in vivo” para determinar si las combinaciones de fármacos en la LAL modificaban la respuesta al tratamiento. En este estudio secuencial se analizaron los perfiles de expresión en la medula ósea de niños con LAL y se observó que las combinaciones de fármacos tenían un mecanismo de acción distinto del de cada uno de sus componentes por separado lo que podría justificar el efecto

beneficioso de las terapias combinadas y secuenciales en el tratamiento de las hemopatías malignas (Cheok, 2003).

Referencias

Ando Y, et al. Thalidomide Metabolism by the CYP2C Subfamily. *Clinical Cancer Research*, 2002; 8: 1964-1973.

Binstadt BA, et al. IgG Fc receptor polymorphisms in human disease: implications for intravenous immunoglobulin therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;697–703.

Brouwer C, et al. Pitfalls in determination of mutant alleles in the thiopurine methyltransferase gene. *Leukemia* 2001;15:1792–1793.

Carlotti E, et al. Bone marrow BCL2/IgH+ cells at diagnosis and not FCGR3A, polymorphism predict response in follicular non-Hodgkin's lymphoma patients treated with sequential CHOP and rituximab. *Blood* 2005;106:289–290a.

Candiotti KA et al. The impact of pharmacogenomics on postoperative nausea and vomiting: do CYP2D6 allele copy number and polymorphisms affect the success or failure of ondansetron prophylaxis? *Anesthesiology*. 2005;102:543-9.

Cartron G, et al. Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor FcγRIIIa gene. *Blood* 2002;99:754–8.

Cheek MH, et al. Treatment-specific changes in gene expression discriminate in vivo drug response in human leukemia cells. *Nat Genet*. 2003;34:85-90.

Cheek MH, et al. Pharmacogenomics of acute leukemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2006;46:317-53

Coate L, et al. Germline genetic variation, cancer outcome, and pharmacogenetics. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 10;28(26):4029-37. Epub 2010 Aug 2.

Coiffier B, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346:235-42.

Crowther-Swanepoel D, et al. Common variants at 2q37.3, 8q24.21, 15q21.3 and 16q24.1 influence chronic lymphocytic leukemia risk. *Nat Genet*. 2010;42:132-6.

Dennison JB, et al. Effect of CYP3A5 expression on vincristine metabolism with human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;321:553-63.

Di Bernardo, M.C. et al. A genome-wide association study identifies six susceptibility loci for chronic lymphocytic leukemia. *Nat. Genet.* 2008;40:1204–10.

Druker BJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2001;344:1031-7.

Frost BM, et al. Vincristine in childhood leukaemia: no pharmacokinetic rationale for dose reduction in adolescents. *Acta Paediatr.* 2003;92:551-7.

Gardner ER, et al. Association of enzyme and transporter genotypes with the pharmacokinetics of imatinib *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80:192-201.

Grubor, V. et al. Novel genomic alterations and clonal evolution in chronic lymphocytic leukemia revealed by representational oligonucleotide microarray analysis (ROMA). *Blood.* 2009;113:1294–1303.

Hatjiharissi E, et al. Individuals expressing FcγR3A-158 V/V and V/F show increased NK cell surface expression of FcγR3A (CD16), rituximab binding, and demonstrate higher levels of ADCC activity in response to rituximab. *Blood* 2005;106:776.

Kantarjian H, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010;362:2260-70.

Kim DH, et al. FCGR3A gene polymorphisms may correlate with response to frontline R-CHOP therapy for diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2006;108:2720–5.

Kim DH. Impact of Polymorphisms on the Clinical Outcomes of Monoclonal Antibody Therapy Against Hematologic Malignancies. En: *Cancer Drug Discovery and Development: Genomics and Pharmacogenomics in Anticancer Drug Development and Clinical Response.* F Innocenti (Ed.). Humana Press, Totowa, NJ, 2009: 203-229.

Li Y, et al. Polymorphisms of CYP2C19 gene are associated with the efficacy of thalidomide based regimens in multiple myeloma. *Haematologica.* 2007;92:1246-9.

Maiso P, et al. The histone deacetylase inhibitor LBH589 is a potent antimyeloma agent that overcomes drug resistance. *Cancer Res.* 2006;66:5781-9.

Melo JV, Barnes DJ. Chronic myeloid leukaemia as a model of disease evolution in human cancer. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:441-53.

Papaemmanuil E, et al. Loci on 7p12.2, 10q21.2 and 14q11.2 are associated with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet.* 2009;41:1006-10.

Payvandi F, et al. Immunomodulatory drugs inhibit expression of cyclooxygenase-2 from TNF-alpha, IL-1beta, and LPS-stimulated human PBMC in a partially IL-10-dependent manner. *Cell Immunol.* 2004;230:81-8.

Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2006;354:166-78.

Relling MV, et al. Prognostic importance of 6-mercaptopurine dose intensity in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1999;93:2817-2823.

Relling MV, et al. High incidence of secondary brain tumours after radiotherapy and antimetabolites. *Lancet* 1999;354:34-9.

Rodriguez-Antona C, Ingelman-Sundberg M. Cytochrome P450 and cancer. *Oncogene*, 2006; 25: 1679-1691.

Rosenwald A, et al. Fludarabine treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia induces a p53-dependent gene expression response. *Blood.* 2004;104:1428-34.

Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010;362:2251-9.

San Miguel JF, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2008;359:906-17.

Singer JB, et al. UGT1A1 promoter polymorphism increases risk of nilotinib-induced hyperbilirubinemia. *Leukemia.* 2007;21:2311-5.

Soverini S, et al. Resistance to dasatinib in Philadelphia-positive leukemia patients and the presence or the selection of mutations at residues 315 and 317 in the BCR-ABL kinase domain. *Haematologica.* 2007;92:401-4.

Stanulla M, et al. Thiopurine methyltransferase genotype is not a risk factor for secondary malignant neoplasias after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia on Berlin Frankfurt Münster protocols. *Blood* 2006;108:48a.

Stanulla M, et al. Thiopurine methyltransferase (TPMT) genotype and early treatment response to mercaptopurine in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 2005;293:1485-9.

Stanulla M, et al. Thiopurines in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia and genetic variants of the thiopurine S-methyltransferase gene. En: *Cancer Drug Discovery and Development: Genomics and Pharmacogenomics in Anticancer Drug Development and Clinical Response*. F Innocenti (Ed.). Humana Press, Totowa, NJ, 2009; 173-201.

Takahashi N, et al. Influence of CYP3A5 and drug transporter polymorphisms on imatinib trough concentration and clinical response among patients with chronic phase chronic myeloid leukemia. *J Hum Genet*. 2010 Aug 19

Treviño LR, et al. Germline genomic variants associated with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2009;41:1001-5.

van Schaik RH. CYP450 pharmacogenetics for personalizing cancer therapy. *Drug Resist Updat*. 2008;11:77-98.

van Sorge NM, et al. FcγR polymorphisms: Implications for function, disease susceptibility and immunotherapy. *Tissue Antigens* 2003;6:189–202.

Weinshilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet*. 1980;32:651-62.

Weng WK, Levy R. Two immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms independently predict response to rituximab in patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21:3940–7.

Weng WK, et al. Immunoglobulin G Fc polymorphism is correlated with rituximab-induced neutropenia following autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2004;104:129a

White DL, et al. OCT-1-mediated influx is a key determinant of the intracellular uptake of imatinib but not nilotinib (AMN107): reduced OCT-1 activity is the cause of low in vitro sensitivity to imatinib. *Blood*. 2006;108:697-704.

Woelderink A, et al. The current clinical practice of pharmacogenetic testing in Europe: TPMT and HER2 as case studies. *Pharmacogenomics J*. 2006;6:3-7.

Zheng H. The MDR1 polymorphisms at exons 21 and 26 predict steroid weaning in pediatric heart transplant patients. *Hum Immunol*. 2002;63:765-70.

Zhou SF. Structure, function and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition. *Xenobiotica*. 2008;38:802-32.

Tabla 1. Sustratos, inductores e inhibidores del gen *ABCB1* usados en Hematología

Sustratos	Inductores	Inhibidores
Doxorrubicina	Clorambucil	Vimblastina
Etopósido	Cisplatino	Ciclosporina
Imatinib	Doxorrubicina	Tacrolimus
Mitoxantrone	Etopósido	Itraconazol
Tenipósido	Hidroxiurea	
Vincristina	Metotrexato	
Vimblastina	Mitoxantrone	
Dexametasona	Vincristina	
Metilprednisolona	Vimblastina	
Ciclosporina	Dexametasona	
Sirolimus	Ciclosporina	
Tacrolimus		
Itraconazol		
Ondansetrón		

Modificado de Zhou, 2008

Tabla 2. Principales isoformas del gen CYP450 implicadas en el metabolismo de los fármacos usados en las hemopatías malignas

Fármaco	1A1	1A2	2A6	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4	3A5	3A7	
Ciclofosfamida	x	x	x	M	x	m	x	x	x			x	Activación
Ciclofosfamida		x								M	m	x	Inactivación
Etopósido		m							m	M	m	m	
Ifosfamida	m		m	m	x	m	x	x	x	M			Activación
Ifosfamida				m		x	x	x		M			Inactivación
Imatinib		x			x	x	x	x		M			
Tenipósido										M	m	m	
Talidomida							M						Activación
Talidomida				M		M	M						Inactivación
Vincristina							m	m		M	M		

M: Importante; m: menos importante; x: dudosa

Modificado de van Schaik, 2008

Tabla 3. Fenotipos importantes de las variantes alélicas del gen *TPMT*

Alelos	Exón	Mutación	Cambio de Amino ácido
*1S	7	474T>C	—
*2	5	238G>C	Ala ₈₀ Pro
*3A	7	460G>A	Ala ₁₅₄ Thr
	10	719A>G	Tyr ₂₄₀ Cys
*3B	7	460G>A	Ala ₁₅₄ Thr
*3C	10	719A>G	Tyr ₂₄₀ Cys
*3D	5	292G>T	Glu ₉₈ X 161
	7	460G>A	Ala ₁₅₄ Thr
	10	719A>G	Tyr ₂₄₀ Cys
*4	—	G>A intron 9	
*5	4	146T>C	Leu ₄₉ Ser
*6	8	538A>T	Tyr ₁₈₀ Phe
*7	10	681T>G	His ₂₂₇ Gln
*8	10	644G>A	Arg ₂₁₅ His
*9	5	356A>C	Lys ₁₁₉ Thr
*10	7	430G>C	Gly ₁₄₄ Arg
*11	6	395G>A	Cys ₁₃₂ Tyr
*12	6	374C>T	Ser ₁₂₅ Leu
*13	3	83A>T	Glu ₂₈ Val
*14	3	1A>G	Met ₁ Val
*15	—	G>A intron 7	
*16	7	488G>A	Arg ₁₆₃ His
*17	3	124C>G	Gln ₄₂ Glu
*18	4	211G>A	Gly ₇₁ Arg
*19	5	365A>C	Lys ₁₂₂ Glu
*20	10	712A>G	Lys ₂₃₈ Glu
*21	4	205C>G	Leu ₆₉ Val
*22	7	488G>C	Arg ₁₆₃ Pro

Tabla 4. Alelos más frecuentes del gen *TPMT* en los grupos étnicos

Población	Frecuencias alélicas de TPMT (%)		
	*2	*3A	*3C
Caucasian	0.00–0.50	2.50–5.70	0.00–3.80
South American	0.30–2.20	1.50–3.60	0.00–2.54
African	0.00	0.00	7.60–10.10
African American	0.40	0.80	2.40
Asian	0.00	0.00–1.00	0.00–3.00