

5. Farmacogenética del cáncer

CANCER PHARMACOGENETICS

Lorena Cuervo del Pozo

Investigadora predoctoral en el departamento de Microbiología de la Universidad de Oviedo.

RESUMEN

La farmacogenética se encarga del estudio de la incidencia de las variaciones genéticas interindividuales sobre la respuesta a fármacos. Los polimorfismos existentes en el genoma de cada individuo implican una respuesta distinta por parte del organismo a factores ambientales, diferente susceptibilidad a infecciones o diferente respuesta ante la administración de un mismo fármaco. Por ello, la farmacogenética trata de estudiar estas variantes para permitir que los pacientes puedan recibir un tratamiento óptimo según sus características genéticas, ofreciendo el desarrollo de estrategias de medicina personalizada que permitan minimizar las reacciones adversas a tratamientos y los fallos terapéuticos. El cáncer es una enfermedad poligénica y multifactorial que presenta elevadas tasas de mortalidad. Además, sus tratamientos implican grandes toxicidades y en muchos casos están asociados a resistencias, lo que empeora notablemente el pronóstico de vida del paciente. Debido a esto, el estudio de la asociación entre variantes genéticas y el metabolismo de los fármacos es importante para evitar estos fallos terapéuticos y poder optimizar la terapia a cada paciente. El estudio de biomarcadores permite evaluar la probabilidad de padecer un tipo en concreto de cáncer, el pronóstico de la enfermedad y determinar cuál es el mejor tratamiento en términos de eficiencia evitando reacciones adversas. En esta breve revisión se resume la importancia de la implicación de la farmacogenética en la clínica del cáncer.

Palabras clave: Cáncer, farmacogenética, polimorfismos, cáncer de mama, cáncer colorrectal, toxicidades.

ABSTRACT

Pharmacogenetics is responsible for studying the incidence of interindividual genetics variations on drug response. The polymorphisms in the genome of each individual cause different body response to environmental factors, different susceptibility to infections or different response to the administration of the same drug. Thus, pharmacogenetics tries to study these variants to allow patients to receive optimal treatment according to their genetic characteristics, offering the development of personalized medicine strategies that minimize adverse reactions to treatments and therapeutic failures. Cancer is a polygenic and multifactorial disease with high mortality rates. In addition,

its treatments involve enormous toxicities and in many cases are associated with resistances, which significantly worsens the patient's life prognosis. Due to this, the study of the association between gene variants and drug metabolism is important to avoid these therapeutic failures and to be able to optimize therapy for each patient. The study of biomarkers allows evaluating the probability of suffering a specific type of cancer, the prognosis of the disease, and determining the best treatment in terms of efficiency, avoiding adverse reactions. This brief review summarizes the importance of the involvement of pharmacogenetics in the cancer clinic.

Keywords: Cancer, pharmacogenetics, polymorphisms, breast cancer, colorectal cancer, toxicities.

INTRODUCCIÓN

Farmacogenética

"La variabilidad es la ley de la vida, y como no hay dos caras iguales, entonces no hay dos cuerpos iguales, y no hay dos individuos que reaccionen de la misma manera y se comporten de la misma manera bajo las condiciones anormales que conocemos como enfermedad" (1). Son palabras de William Osler, médico canadiense considerado como el padre de la medicina moderna. Y es que, en el siglo XIX ya eran conscientes de la gran variabilidad genética que había entre individuos, variaciones que hoy en día nos aportan información clave sobre el funcionamiento de nuestro organismo. Estas variaciones interindividuales, implican una respuesta diferente por parte del organismo a factores ambientales, diferente susceptibilidad a infecciones o diferente respuesta ante la administración de un mismo fármaco. La farmacogenética (PGx) se encarga del estudio de la incidencia de estas variaciones genéticas interindividuales sobre la respuesta a fármacos (2), debido a cambios en la expresión o función de determinadas proteínas (3) implicadas en la metabolización de los mismos (4). En los pacientes con variantes en estos genes, los fármacos y otros compuestos pueden ejercer acciones no deseadas (4), tanto en términos de efectividad como de toxicidad (2). Las variaciones genéticas pueden hacer un fármaco inefectivo o poco eficiente, variando los niveles de metabolitos activos o inactivos (5), o por el contrario, hacerlo muy tóxico pudiéndose desarrollar grandes complicaciones. Los diferentes polimorfismos pueden llegar a producir efectos clínicos cuando afectan a genes que están implicados en la activación o metabolización de drogas (3), y por ello, las variantes en las que la farmacogenética centra su estudio son principalmente los polimorfismos en genes que codifican para enzimas metabolizadoras, dianas, patrones epigenéticos y transportadores implicados en los procesos de metabolización de fármacos (6).

Las variantes en una secuencia de ADN o polimorfismos son estables y hereditarias, y se pueden distinguir diferentes tipos:

- **SNPs:** Single Nucleotide Polymorphisms: Son los polimorfismos más frecuentes (7) (90% del genoma humano

(8)) en los que se produce la variación en un solo par de bases (9). Se ha determinado que este tipo de polimorfismos puede ayudar a predecir el riesgo a padecer ciertas enfermedades (2), la respuesta a fármacos o la susceptibilidad a diversos agentes (7).

- **STRs:** Short Tandem Repeats. Son secuencias de ADN de 1 a 6 pares de bases que se repiten en tándem. Pueden ocurrir en regiones intragénicas e intergénicas y representan alrededor del 3% del genoma humano (10).
- **DIPs:** Deletion/Insertion Polymorphisms. Inserción o delección de una o varias bases en el ADN.
- **CNV:** Copy Number Variations. Variación estructural que se produce en algunas personas donde determinados fragmentos de ADN aumentan su número de copias.

En la actualidad la farmacogenética representa una de las herramientas más empleadas en medicina personalizada para evitar reacciones adversas a medicamentos (11) y buscar el tratamiento óptimo para cada paciente (3). Las reacciones adversas a fármacos (RAM) son una de las grandes causas de morbilidad, calculando que en Europa alrededor de 197.000 personas fallecen al año debido a esta causa. Se ha estimado que un 70% de las reacciones adversas a medicamentos pueden evitarse (11) con optimización de la terapia tanto en dosis como en administración. El fallo terapéutico no solo viene asociado con una gran toxicidad en el organismo, sino que la falta de eficacia en el tratamiento conlleva mayor periodo de desarrollo de la enfermedad (11).

De esta manera, se ha propuesto el empleo de la farmacogenética como estrategia a tener en cuenta en la selección de tratamientos farmacológicos y dosis de administración, ya que determinando la genética del individuo, se puede predecir los efectos de dicho tratamiento sobre el paciente. La efectividad de los fármacos no solo depende de las características genéticas, sino que también influyen otras características ambientales como puede ser el estilo de vida (4), patologías, factores fisiológicos o ambientales, de cuyo estudio y aplicación se encarga la medicina personalizada. Se calcula que entre el 20-30% de la variabilidad fisiológica se debe a factores genéticos (11).

De este modo, se abre una vía de estudio y aplicación en el ámbito clínico (5), donde los pacientes que presentan polimorfismos en los genes implicados en el metabolismo de los fármacos resultan enormemente beneficiados: Se puede determinar cuál es la velocidad de metabolización de un fármaco y el efecto tóxico que tiene sobre un paciente en concreto, no solo así asegurando un mayor éxito en el tratamiento sino que además evita efectos perjudiciales asociados al mismo.

La farmacogenética emplea un sistema para denominar lo alelos salvajes o de referencia como *1 mientras que las variantes se denominan * seguido de un número diferente de 1 para cada variante (3). Por ejemplo, una persona con dos alelos *CYP2C19* se denomina con un genotipo *CYP2C19*1/*1* presentando expresión normal del gen, mientras que su variante de expresión reducida se denomina con genotipo *CYP2C19*2/*2*. Este es activador de algunos fármacos como el clpidorgel, por lo que las personas con genotipo

*CYP2C19*2/*2* no metabolizaran este fármaco de manera eficiente y dispondrán de una menor proporción de este fármaco activo (3).

La farmacogenética se puede dividir en dos ramas, farmacodinámica y farmacocinética (11):

- **Farmacocinética:** Identificación y evaluación los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) (11). Los principales lugares en los que se produce el metabolismo de fármacos son el hígado y el intestino debido a la elevada actividad enzimática que presentan (12).
- **Farmacodinámica:** Estudio del efecto de un fármaco en el organismo (13), centrándose en su interacción con las dianas o rutas metabólicas de los fármacos (11).

Historia de la farmacogenética

Ya en el año 510 a. C. Pitágoras describió que el consumo de ciertas habas causaba en un grupo de personas una anemia hemolítica mortal. Posteriormente, se supo que esto se debía a una deficiencia en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Archibald Edward Garrod fue el médico británico que desarrolló el concepto de predisposición a la enfermedad y en 1909 propuso la individualidad química de cada paciente: *"Cada droga activa es un veneno, cuando se toma en dosis suficientemente grandes; y en algunos sujetos, una dosis que es inocua para la mayoría de las personas tiene efectos tóxicos, mientras que otros muestran una tolerancia excepcional de la misma droga"* (14). Sus estudios fueron posteriormente confirmados por William Bateson.

En los años 50, se dieron todos los desencadenantes para el inicio de la farmacogenética: Se descubrió la estructura del ADN por Watson y Crick, y se asociaron reacciones adversas a algunos fármacos (primaquina, suxametonio e isoniazida) con la variabilidad genética. En concreto en el caso de la primaquina, tratamiento contra la malaria, se observó que causaba crisis hemolíticas en el caso del 10% de los soldados afroamericanos por deficiencia en la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). Esto es debido a que el metabolismo de la primaquina produce compuestos como el peróxido de hidrógeno, que tienen efectos tóxicos en el caso de ausencia de la G6PD. En el caso de la isoniazida, tratamiento para la tuberculosis, se observaron diferencias interindividuales que hacían que parte de los pacientes no eliminaran correctamente este fármaco, debido a la falta de acetilación de la acetilisoniazida. Esto se debía a mutaciones en el gen N-acetiltransferasa-2 (*NAT2*) del cromosoma 8 y la administración de este fármaco ante la presencia de estas variantes, provocaba toxicidad afectando al sistema nervioso (15). Por último, en el caso de suxametonio, fármaco que causa parálisis musculares de unos minutos, se observó que tenía un efecto más prolongado en el caso de la alteración de la enzima pseudo-colisteronasa (15).

En 1957 se inició la era de la farmacogenética con la publicación de Arno Motulsky que mostraba variabilidad fenotípica debido a diferencias genéticas, siendo en 1959 cuando Friedrich Vogel adoptó el concepto de farmacogenética como disciplina (15).

Posteriormente, los avances en biología molecular continuaron de manera que facilitaron la detección y la identificación de los genes responsables de las diferencias en la respuesta a un tratamiento. En los años 80 se llevó a cabo el Proyecto de secuenciación del Genoma Humano, Karis Mullis descubrió el método de la Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) y en los años 90 el Consorcio SNip firmó un acuerdo para mapear los diferentes polimorfismos de un nucleótido en humanos y así poder prescribir un tratamiento personalizado a cada paciente según sus características genéticas (15). A partir de aquí, comenzó a utilizarse el concepto de farmacogenómica, que en la mayor parte de los textos se utiliza como sinónimo de farmacogenética aunque suele hacer referencia a un concepto más amplio, intentando buscar nuevos medicamentos para pacientes con variantes genéticas que no puedan ser tratadas con los fármacos convencionales (16). En la actualidad se pueden encontrar guías que relacionan variaciones genéticas y respuestas a determinados fármacos en *Pharmacogenomics Knowledge Base* (Pharmgkb.org) (17). Por otro lado, la FDA (U.S. Food and Drug Administration) ha comenzado a aportar información farmacogenética en las etiquetas de los medicamentos ante la creciente necesidad de información en este campo (17).

Metabolismo de los fármacos

En primer lugar, se produce la entrada del fármaco en el organismo, la liberación de este de su forma farmacéutica, su disolución y posterior absorción (18). Posteriormente se produce un transporte de estos compuestos desde el lugar de absorción (18) y estos se diseminan por la circulación hacia los diferentes tejidos (12) para su posterior metabolismo. Para la distribución, el fármaco debe unirse a proteínas de transporte, y la variabilidad de estas determinará la eficiencia del transporte (18).

El concepto de metabolismo hace referencia a la conversión de un compuesto en otro por acción de una o varias enzimas. Las enzimas del grupo de citocromo P450 (CYP450) son las más conocidas en el metabolismo de fármacos, aunque hay muchas otras implicadas (19). Las CYP son un grupo de enzimas que de manera predominante se encuentran en el retículo endoplasmático de las células del hígado y del intestino y catabolizan la biotransformación de la mayoría de los fármacos a metabolitos (20) por procesos de oxidación (12).

Generalmente, el proceso se basa en la unión del fármaco al sitio activo de la enzima (P450 u otra), y esta unión es dependiente de interacciones hidrofóbicas y estéricas del sustrato con los aminoácidos del centro activo de la enzima (20). Las sucesivas reacciones del metabolismo de los fármacos pueden ser de dos tipos (11).

- *Fase I*: El fármaco es transformado por reacciones de oxidación, hidrólisis y reducción, lo que altera su estructura química (21). Esta fase conlleva la inactivación de un fármaco o la conversión de un profármaco en su forma activa (12). En el caso de la mayoría de fármacos, este proceso de bioconversión tiene lugar en los hepatocitos por el citocromo P450 (CYP450). Existen 57 genes que codifican para estas proteínas (12), destacando *CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP3A4* y *CYP2C19*, ya que desempeñan importantes papeles en el metabolismo (16) (ver Figura 1).

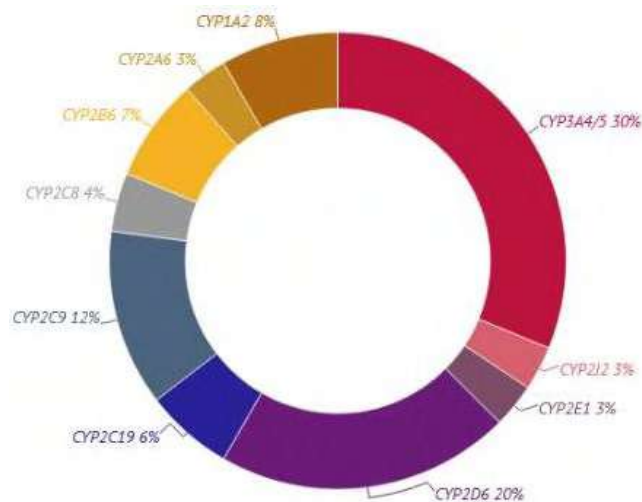


Figura 1. Enzimas CYP implicadas en el metabolismo de fármacos. (Dapia, I. La farmacogenética como herramienta de la medicina personalizada: Desarrollo de estrategias para su implementación en la práctica clínica e identificación de nuevas asociaciones [Tesis Doctoral]. 2019) (11).

- *Fase II*: Los productos de la fase I son conjugados con una sustancia endógena como el ácido glucurónico, glutatión, sulfato o aminoácidos, por las enzimas de Fase II, dando lugar a productos más solubles (21). Las principales enzimas de Fase II son las tiopurinas-S-metiltransferasas (TPMT), UDP- glucosiltransferasas (UGT) y las N-acetiltransferasas (NAT) (11).

El objetivo de este proceso (ver Figura 2) es hacer del fármaco un compuesto más fácil de excretar (21), especialmente tras la Fase II, donde son fácilmente excretados por la bilis (hígado) o por orina (riñón) (12). La eliminación correcta del compuesto es determinante para evitar toxicidades (12). Además, están implicadas otras enzimas, que en combinación con las metabolizadoras de fase I y II van a determinar el perfil farmacocinético de un fármaco en concreto.

Sin embargo, la variabilidad genética individual modifica el perfil farmacogenético, especialmente cuando los polimorfismos se producen en los genes que codifican para proteínas implicadas en los procesos de ADME, sean dianas, proteínas transportadoras o enzimas, lo que determina el funcionamiento de las mismas (3) y consecuentemente la respuesta al tratamiento (11). Las enzimas CYP pueden ser inducidas o inhibidas por otros compuestos o fármacos, y estas interacciones pueden resultar en un aumento de la toxicidad o disminución de la eficiencia del tratamiento (12). Existen estudios que determinan que los genes que codifican proteínas implicadas en los procesos de ADME, y por lo tanto, los que determinan la farmacogenética de un medicamento, tienen mayor variación que aquellos no implicados en estos procesos. Los tipos de mutaciones que ocurren en estas variantes pueden ser de diferente naturaleza (sinónimas, no sinónimas, etc) (11).

El fenotipo metabolizador para un alelo silvestre hace referencia a la relación entre la concentración de un fármaco y la concentración de su metabolito principal en un momento determinado (15). A partir de esta definición, los

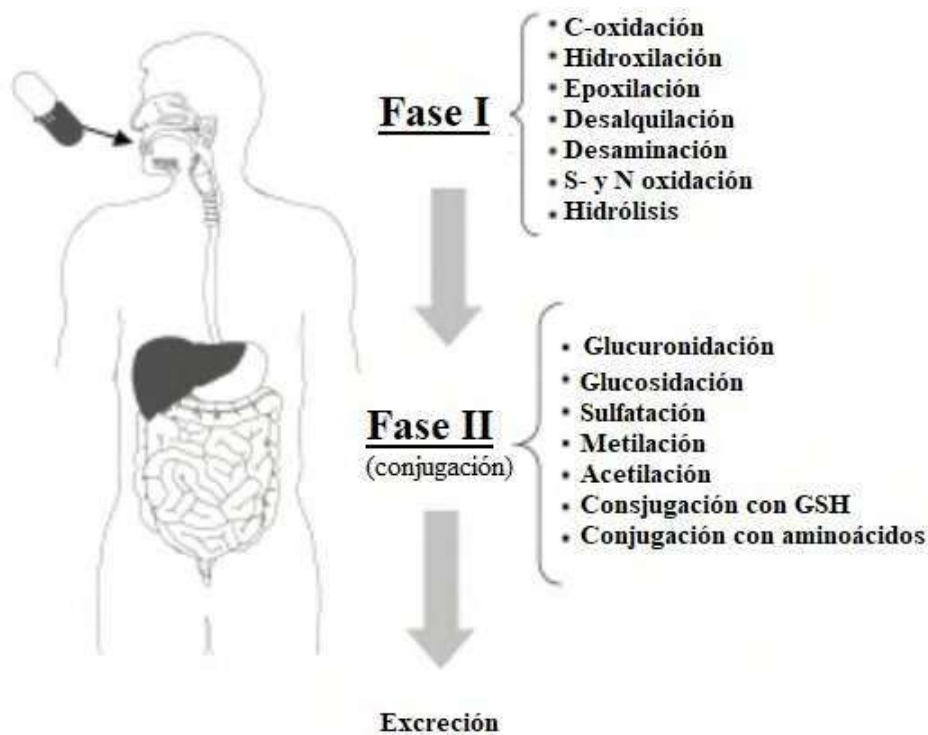


Figura 2. Representación del proceso de biotransformación de los fármacos. Modificado de (Castell, J. *El metabolismo de fármacos, generación de metabolitos reactivos y su papel en el origen de las reacciones inmunológicas a fármacos* [Página web]. Sin fecha) (22).

ensayos realizados sobre los polimorfismos que determinan la actividad enzimática permiten identificar diferentes tipos de metabolizadores (6):

- **Metabolizadores lentos o pobre (PM);** individuos con dos alelos no funcionales, que son incapaces de metabolizar o activar fármacos por una enzima en concreto.
- **Metabolizador extensivo (ME);** donde la función de la enzima es normal. Los alelos son considerados “salvajes” o *wild type* (23).
- **Metabolizadores intermedios (IM);** heterocigoto para un alelo normal y otro mutado. La enzima presenta una actividad al 35-50% y para conseguir una respuesta terapéutica óptima se deben reducir las dosis de administración (23).
- **Metabolizadores ultrarrápidos (UM);** la función de la enzima esta incrementada por mutación en la región reguladora del gen o por el aumento en el número de copias del mismo. El fármaco se metaboliza demasiado rápido por lo que las dosis administradas deben de incrementarse para conseguir respuesta. Puede producirse toxicidad en algunos casos por lo que es recomendable la búsqueda de otro fármaco de acción terapéutica similar (23).

En el Anexo I se muestra la Tabla 7 extraída de Quiñones y colaboradores (2017), donde se muestran los principales polimorfismos que codifican enzimas metabolizadoras con interés en farmacogenética (24).

Proteínas transportadoras

Las proteínas de transporte juegan un papel fundamental en los procesos de ADME. Entre ellas destacan:

- **Transportadores ABC (ATP-binding-casette):** Su función es la de transportar sustancias del interior al exterior de las células empleando energía de la hidrólisis del ATP. El más conocido es la glicoproteína-P, la cual está codificada por el gen *ABCB1* y desempeña un importantísimo papel en la excreción de sustancias a través de la bilis, la orina y al lumen intestinal. Algunos polimorfismos en este gen, como *3435C>T* o *2677G>T* están relacionados con alteraciones de eficacia del tratamiento de algunos fármacos (24).
- **OATs (Organic Anion Transporters Polypeptide):** Grupo de proteínas transportadoras encargadas de incorporación de sustancias al interior celular. Se localizan mayoritariamente en los hepatocitos aunque han sido descritas en la membrana de otros tejidos. Actualmente se ha identificado 11 OATPs en humanos (25).
- **MRPs (Multidrug-Resistance Proteins):** La mayoría de este tipo de proteínas forman parte de la subfamilia C de las proteínas transportadoras ABC (24). Están codificadas por el gen *ABCC2* y se localizan en la membrana plasmática y en el retículo endoplasmático (26). Se encargan del transporte de aniones orgánicos, moléculas neutras, conjugadas o no al exterior celular. Existen diferentes tipos de proteínas de esta familia y entre ellas destacan MRP2, que se encuentra en varios tejidos entre ellos en los hepatocitos, jugando un papel fundamental en la eliminación de compuestos xenobióticos endógenos. Su deficiencia está asociada al Síndrome de Dubin-Johnson (27).
- **SCL (Solute carrier)**
- **OCTs (Organic Cation Transporter)**

En el Anexo II se muestra la Tabla 8 extraída de Quiñones y colaboradores (2017), donde pueden apreciar los princi-

pales polimorfismos que codifican proteínas transportadoras con interés en farmacogenética (24).

Receptores y dianas farmacológicas

Los receptores son macromoléculas implicadas en la señalización celular y pueden encontrarse en la superficie de la membrana o en el citoplasma (24). Una vez activados, regulan directa o indirectamente diferentes procesos bioquímicos. Los fármacos interactúan con sus receptores dependiendo de la afinidad del fármaco por el receptor o diana y del número de receptores disponibles (28). Estos objetivos farmacológicos son fundamentales en la determinación de la cantidad de fármaco en sangre, la eficacia del tratamiento y la biodisponibilidad en el paciente (29). Por ello, las variantes o polimorfismos existentes en los genes que codifican receptores o dianas farmacológicas, determinan la afinidad de un fármaco por sus receptores y consecuentemente la eficacia farmacológica. Estos receptores constituyen, por tanto, un biomarcador que determina la eficacia de un tratamiento (24). Algunos grupos de receptores interesantes desde el punto de vista del estudio de la farmacogenética son:

- **Vitamina K epóxido reductasa (VKOCR):** Es diana de fármacos anticoagulantes cumarínicos como acenocumarol y la warfanina. Es responsable de la renovación de la vitamina K oxidada, cofactor esencial en la activación de la cascada de la coagulación. Algunos polimorfismos como *VKORC1 -1639G>A rs9923231* presentan una expresión reducida por disminución de la unión a factores de transcripción, lo que da lugar a una menor cantidad de enzima. En estos polimorfismos es necesario una menor administración de fármaco anticoagulante para obtener el efecto deseado sin que se desarrollen reacciones adversas (24).
- **Timidilato sintasa (TS):** Enzima blanco del 5-Fluorouracilo, implicado en la conversión de monofosfato de desoxiuridina, necesario en la síntesis de timidina para la génesis de ADN. Polimorfismos en el gen que codifica esta enzima (*TYMS*) afectan a la efectividad de determinados tratamientos contra el cáncer (24).
- **Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR):** Las mutaciones en el gen *EGFR* pueden modificar la respuesta a los fármacos cetubimax y erlotinib, que bloquean este receptor en el tratamiento contra el cáncer (30).
- **Receptor 2 de la familia del factor de crecimiento epidérmico (HER2/neu):** La expresión de este receptor es determinante en el tratamiento contra el cáncer de seno, ya que determinados fármacos no son eficientes si este receptor no se encuentra sobreexpresado (30).
- **Receptores β-adrenérgicos:** Son diana de los fármacos β-adrenérgicos con acción broncodilatadora. Están codificados por el gen *ADRB2*. En la posición 49 del receptor, el aminoácido serina puede ser sustituido por una glicina, lo cual da lugar a un polimorfismo (31).
- **Enzima convertidora de angiotensina (ECA):** Esta enzima es diana de algunos fármacos hipertensivos, y polimorfismos en el gen codificador de esta enzima pueden variar la eficacia de algunos de estos. Por ello, el gen que la codifica se

ha convertido en un biomarcador indicador de pronóstico de enfermedades cardiovasculares (32).

- **Enzima hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa):** Enzima diana de las de las estatinas, tratamiento contra la hipercolesterolemia (33).

Medicina personalizada

El objetivo de la medicina personalizada es adaptar un tratamiento a la enfermedad de un individuo en base a sus características clínicas, genéticas, estilo de vida, situación personal, etc (34) (ver Tabla 1). El gran campo de estudio de la farmacogenética, enfocado en la comprensión de los efectos que un fármaco puede tener sobre un paciente, ha abierto las puertas a la aplicación de estos conocimientos a nivel clínico, tratando así de determinar qué tratamiento sería más efectivo para un paciente en concreto según su perfil genético y sus circunstancias personales. Por ello, la medicina personalizada tiene un enfoque mucho más amplio que la farmacogenética, ya que tiene en cuenta otros factores no genéticos para la selección del tratamiento óptimo. La aplicación de esta doctrina no solo conlleva beneficios al paciente, en cuanto a un mejor tratamiento y una pronta recuperación, sino que además implica un gran ahorro económico en el sistema de salud (34).

Tabla 1. Factores que afectan a la respuesta a fármacos. (Armsby AJ, Bombard Y, Garrison NA, Halpern-Felsher BL, Ormond KE. *Attitudes of Members of Genetics Professional Societies Toward Human Gene Editing [Artículo]. 2019) (35).*

Factores ambientales	Paciente	Fármaco
Dieta	Factores genéticos	Excipientes
Exposición a compuestos químicos	Factores epigenéticos	Posología
Contaminantes	Factores fisiológicos: edad, sexo.	Forma de administración
Exposición a radiaciones	Factores psicológicos	Farmacocinética y farmacodinámica
Alcohol y tabaco	Factores patológicos: Enfermedades	Interacciones

El estudio de biomarcadores y marcadores epigenéticos puede ayudar a predecir el comportamiento de una enfermedad, como por ejemplo, en casos de cáncer, puede determinar cuál será el comportamiento de estas células en futuras fases de desarrollo. Un biomarcador es considerado en como un carácter que se evalúa de manera objetiva para determinar estados biológicos normales, patológicos o determinar la respuesta a un tratamiento (36). Los biomarcadores pueden ser de dos tipos: pronóstico y predictivo. Un biomarcador pronóstico es un rasgo medible que proporciona información, por ejemplo, en el caso del cáncer, del desarrollo del mismo y de la agresividad; mientras

que un biomarcador predictivo es aquel rasgo medible que indica si un fármaco es adecuado para un paciente o si este le produce reacciones tóxicas (36). La medicina personalizada pretende buscar un tratamiento preventivo para evitar el avance de la enfermedad, resistencias a tratamientos y efectos adversos (34).

Las técnicas de ensayo y error llevadas a cabo hasta ahora, se basan en la administración del tratamiento más común para una enfermedad en concreto, y si este no resulta eficiente, se cambia de tratamiento. Aunque la ineficacia de estos tratamientos sea sobre un porcentaje minoritario de la población, supone un elevado número de pacientes que han sido sometidos no solo a un tratamiento poco o nada eficaz, sino que además la enfermedad puede haberse propagado, la medicación puede haber provocado interacciones farmacológicas o efectos secundarios, etc.

Las técnicas de medicina personalizada aún requieren de mucha investigación para que lleguen a estar impuestas en el sistema sanitario, lo cual implicaría un enorme avance en el concepto de la medicina actual. A día de hoy, no solo son desconocidas por parte de los pacientes, sino que los sanitarios aún no han sido formados para interpretar estos análisis y actuar de manera proactiva para anteponerse a la enfermedad (34). Así mismo, la eficiencia y práctica de esta disciplina dependen de las herramientas disponibles, las cuales permitirán un diagnóstico y tratamiento óptimo, aumentando los beneficios y reduciendo los riesgos debido a que se emplean terapias ya existentes, pero adaptando la administración a las circunstancias de cada paciente. Sin embargo, la medicina personalizada tampoco se libra de controversia, ya que se ha planteado la posible existencia de vías de discriminación hacia minorías étnicas o raciales en la atención médica en función de sus caracteres genéticos (6).

A pesar de esto, son muchas las ventajas que puede aportar al sistema sanitario la instauración de la medicina personalizada. El empleo de esta rama de la medicina debe comenzar a implementarse como una necesidad, ante el uso de la medicación tradicional para lograr una atención médica mejorada.

Es importante destacar el relevante papel que juegan el uso de las herramientas de Big Data, que puede integrar los datos clínicos y de investigación, y establecer algoritmos que permitan mejorar el diagnóstico y el tratamiento. Estas técnicas ya han sido empleadas en el diagnóstico en pruebas



Figura 3. Incidencia de los diferentes tipos de cáncer en el mundo. Datos de 2018 para ambos sexos. (Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España en 2020 (40).

de detección de drogas, en la personalización del tratamiento de algunas enfermedades como la diabetes tipo 2 y algunos tipos de cáncer o en la evaluación de interacción de medicamentos (6). Las herramientas bioinformáticas pueden ayudar a predecir las interacciones entre fármacos y las interacciones entre las enzimas metabolizadoras y estos, determinando las relaciones de afinidad y la velocidad de metabolización (12).

Cáncer

El cáncer es una enfermedad genética causada por modificaciones en nuestros genes, los que controlan las funciones del organismo (37). Es la segunda causa de muerte a nivel mundial (38) causando unos 10 millones de muertes (39) y 18.1 millones de casos nuevos al año en todo el mundo (40). Las estimaciones indican que en las dos próximas décadas los datos de incidencia ascenderán a 22 millones de casos nuevos anuales (41). Es una enfermedad heterogénea y compleja lo que dificulta su diagnóstico (42), y afecta a todo tipo de poblaciones. Los cánceres de próstata, pulmón y bronquios, colon, recto, y vejiga los más prevalentes entre hombres, y los cánceres de senos, pulmones y bronquios, colon y recto, cuerpo uterino y tiroides los más habituales en mujeres (ver Figura 3)(42).

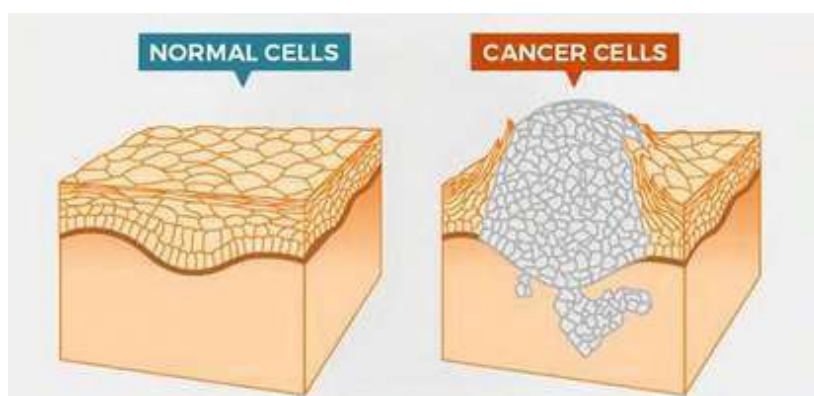


Figura 4. Representación del aspecto del desarrollo de un proceso cancerígeno. (National Cancer Institute. What is cancer? [Página web]. 2015) (37).

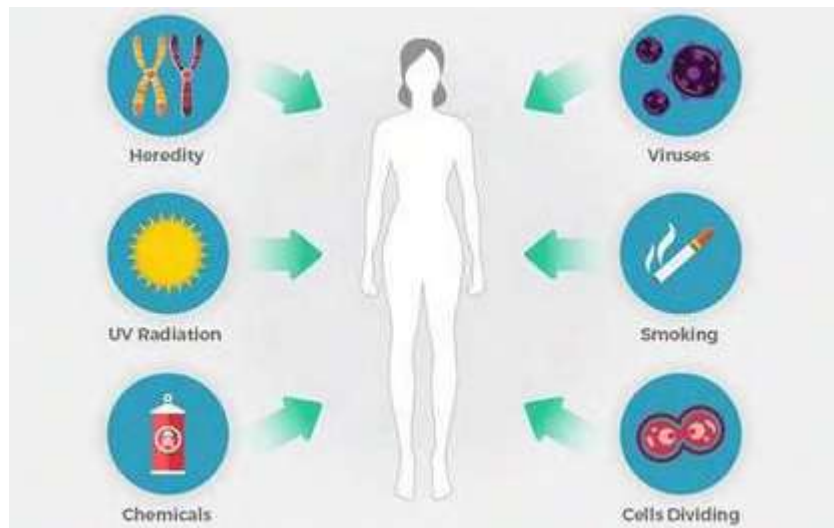


Figura 5. Factores que pueden contribuir al desarrollo de cáncer. (National Cancer Institute. *What is cancer?* [Página web]. 2015) (37).

Los diferentes tipos de cáncer, presentan una serie de características en común, sin embargo, cada uno de ellos presenta su propia etiología, considerados una enfermedad distinta desde el punto de vista molecular, patológico y pronóstico (41,43).

Las células del cuerpo normalmente se dividen de manera ordenada según las necesidades del organismo, y cuando estas envejecen o se deterioran, se eliminan. Sin embargo, en un proceso cancerígeno las células envejecidas o dañadas sobreviven y comienzan a dividirse de manera descontrolada (ver Figura 4) (37). Este crecimiento desordenado puede extenderse a otros tejidos cercanos, y las células malignas pueden viajar por el torrente sanguíneo a otros órganos alejados para formar otros tumores, llamándose este evento metástasis. Los tumores amenazan la supervivencia de un individuo cuando su crecimiento altera los tejidos y órganos (37).

Las modificaciones más comunes responsables de la aparición de procesos cancerígenos son la translocación, mutación puntual, delección, amplificación y la inserción. Estas mutaciones que desembocan en el desarrollo de procesos oncogénicos pueden ser hereditarias o espontáneas, causadas por la exposición a determinados factores ambientales o por errores en el proceso de división celular (37). Algunos de los factores ambientales implicados en el desarrollo del cáncer son las exposiciones a radiaciones, a sustancias químicas o al tabaco (ver Figura 5) (37).

Los cambios genéticos que se atribuyen al cáncer se producen generalmente en tres tipos de genes:

- **Protooncogenes:** Genes implicados en el crecimiento y división de las células que estimulan la diferenciación celular o regulan la muerte celular programada (44). Cuando estos genes son alterados, puede producirse cáncer debido a un crecimiento celular descontrolado (37), convirtiéndose en oncogenes (42). Los oncogenes estimulan la producción proteica, la división celular no regulada, dando lugar a un lento proceso de diferenciación celular; y a la inhibición de la muerte celular, lo que puede conllevar al desarrollo de un proceso cancerígeno (44).

- **Genes supresores de tumores:** Implicados en el crecimiento y división de las células, por lo que su alteración supone una división celular incontrolada (37). Entre ellos encontramos genes tan importantes como *Rb*, *p53*, *p16*, *APC*, *BRCA1* y *BRCA2* (45).
- **Genes de reparación de ADN:** Su función es reparar el ADN dañado, por lo que su alteración provoca que el material genético de estas células no se repare, lo que puede llevar a un proceso cancerígeno (37).

La epigenética también tiene un importante peso en el desarrollo de células cancerígenas, ya que las mutaciones sobre las histonas y la modificación de los patrones de metilación tienen un papel clave en el desarrollo de esta enfermedad. De hecho, las células cancerígenas presentan hasta un 5% menos de metilaciones que las células normales (15). La hipometilación, que suele ocurrir en secuencias repetidas, está asociada a inestabilidad cromosómica (42) y cuando ocurre en determinados promotores puede activar la expresión de oncogenes. La hipermetilación ocurre en secuencias CpG específicas silenciando genes, especialmente aquellos implicados en el ciclo celular, reparación celular y procesos apoptóticos. Hoy en día, los promotores hipermetilados se consideran un biomarcador indicador de cáncer (42).

No todas las alteraciones tisulares son cáncer, sin embargo, pueden provocarlo si no se tratan. Cuando en un tejido las células se dividen más rápido de lo normal ocurre un fenómeno de hiperplasia, y a pesar del aumento de la proliferación celular, esto no implica necesariamente un estadio patológico, pudiendo estar originada esta proliferación por variedad de causas. La displasia, implica una proliferación celular elevada donde se observan células con un aspecto anormal, provocando cambios y alteraciones en la organización de los tejidos. En ocasiones, estas alteraciones requieren de vigilancia y tratamiento (37). Otra condición aún más grave es el carcinoma *in situ*, donde se produce una proliferación de células anormales incontrolada pero localizada, que generalmente se trata, ya que en muchos casos puede evolucionar a estadio de cáncer (ver Figura 6).

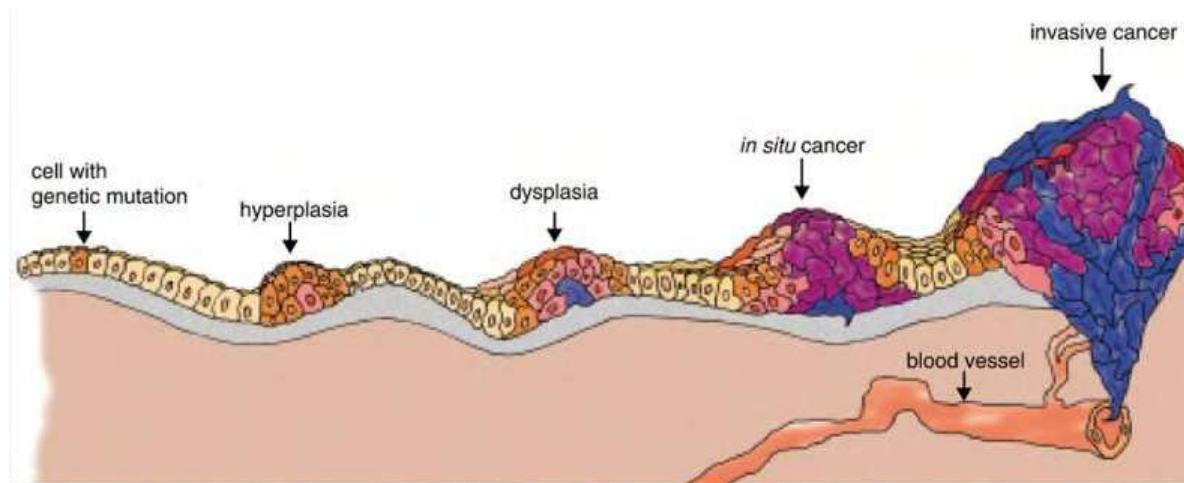


Figura 6. Representación de las etapas de desarrollo del cáncer. (National Institutes of Health. Understanding cancer [página web]. 2015) (46).

Durante este proceso de desarrollo de un cáncer, las células van perdiendo capacidad de diferenciación y especialización, sufriendo cambios morfológicos que van a determinar el subtipo y la agresividad (43): Cuanto menor grado de diferenciación en estas células, mayor agresividad del cáncer (47). Existen más de 100 tipos de cáncer, cada uno con sus peculiaridades, nombrados según su localización (37,46). En la actualidad se conocen gran cantidad de factores que caracterizan a cada uno de los distintos tipos de cáncer, especialmente debido al avance y desarrollo de las nuevas técnicas de biología molecular que han permitido conocer muchos de los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de estas patologías. Los tipos de cáncer se clasifican en función del tejido o tejidos afectados, los cuales se pueden resumir del siguiente modo (41,43):

- **Carcinomas:** Afectan a tejidos de células epiteliales. Representan el 80% de los cánceres, destacando entre ellos el cáncer de pulmón, mama, colon, próstata, páncreas y estómago (41,43).
- **Sarcomas:** Afectan a los tejidos conectivos o conjuntivos, siendo los sarcomas óseos los más frecuentes (41,43).
- **Leucemias:** Se originan en la médula ósea, que es el tejido encargado de producir las células de la sangre (41,43).
- **Linfomas:** Se originan a partir del tejido linfático (41,43).
- **Mieloma:** Se presentan en las células plasmáticas de la médula ósea (41,43).

No todos los tipos de cáncer pueden desarrollar tumores, y no todos los tipos de tumores que se originan son malignos, ya que hay algunos tumores que no se infiltran ni diseminan en otros tejidos (43).

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre las implicaciones de la farmacogenética en el tratamiento del cáncer. Se reflejará cómo la variabilidad interindividual puede ser la responsable de fallos terapéuticos o reacciones adversas en el tratamiento de una enfermedad. En esta revisión se tratará de manera general el abordaje de la farmacogenética del cáncer y se profundizará el estudio

de la farmacogenética del cáncer de seno y del cáncer colorrectal debido a la gran incidencia y mortalidad de estos dos tipos de cáncer. Se mostrarán ejemplos de algunos de los polimorfismos implicados en procesos de ADME de fármacos empleados como tratamiento del cáncer. Se revisará la influencia de la bioinformática en el estudio de la farmacogenética del cáncer, así como las investigaciones desarrolladas en este campo empleando la técnica CRISPR-Cas9. Por último, se expondrá cuál es la situación de la farmacogenética en la actualidad y se determinarán los beneficios que pueden generar la investigación y aplicación de esta disciplina, así como las barreras que existen para su total implementación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de artículos en bases de datos como PubMed, Elsevier y NCBI usando como palabras clave "cancer" "pharmacogenetics" "polymorphisms", seleccionando los artículos más recientes (nunca anteriores a 2015) y con mayor índice de impacto. Los documentos que contenían estos conceptos fueron revisados y la información pertinente debidamente anotada.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este apartado se exponen los puntos principales de la revisión bibliográfica sobre la farmacogenética del cáncer.

Farmacogenética del cáncer

El cáncer es una enfermedad que viene determinada por un compendio de factores genéticos y ambientales, de etiología compleja y heterogénea (48). Debido a esta gran complejidad, el desarrollo de esta enfermedad en dos pacientes puede ser muy diferente a nivel molecular, por lo que un mismo tratamiento no puede resultar igual de efectivo en ambos casos (48). Además, cómo se ha comentado previamente, existe una gran variación en la genética poblacional.

El cáncer es una de las enfermedades más mortales del mundo, por lo que la elección del tratamiento correcto

suele ser decisiva y un tratamiento fallido suele ser fatal (49). Los tratamientos antineoplásicos provocan diferentes respuestas en los pacientes debido a factores como el sexo, edad, antecedentes familiares, estilo de vida, etc. Sin embargo, la genética del paciente y del tumor tienen una contribución enorme en estas variaciones interindividuales a un tratamiento, llegando a determinar entre el 30-90% de la respuesta a fármacos (49).

El estudio de la farmacogenética del cáncer, es mucho más complejo que el estudio de esta disciplina en otras enfermedades, ya que en este caso, no solo está implicada la genética del paciente sino también la del tumor (3,4). El genoma del individuo depende de la genética heredada por lo que determina la farmacocinética y farmacodinámica del tratamiento, sin embargo, las mutaciones son las responsables de la genética del tumor (4) y son las que determinan el objetivo farmacológico y predicen la respuesta al tratamiento. La obtención de información del ADN de un paciente se puede conseguir fácilmente mediante una muestra de sangre o por un hisopo bucal, sin embargo, para el análisis del ADN del tumor se debe realizar una biopsia (3,36). Los estudios sobre farmacogenética del cáncer se encuentran en el punto de mira de los investigadores del campo, no solo por la relevancia e impacto de la enfermedad, sino por la toxicidad asociada a los tratamientos más comunes. La oncología personalizada se ha planteado como objetivo la predicción de la respuesta de un paciente a un tratamiento en concreto (49), haciendo uso de los biomarcadores predictivos disponibles. Estos marcadores también pueden ser útiles en el desarrollo de un ensayo clínico ya que puede ayudar a estratificar los pacientes interesantes para dicho ensayo, reduciendo así el número de individuos implicados en el procedimiento y aumentando el poder estadístico que evalúa la efectividad del ensayo. Sin embargo, a pesar de esta aparente ventaja, en muchas ocasiones es necesaria una gran cantidad de pacientes para encontrar genotipos determinados, ya que algunos son poco abundantes en la población. Por ello, es probable que en un futuro las pruebas de identificación de un solo gen sean sustituidas por la detección de múltiples de genes a medida que estas técnicas van disminuyendo su coste, haciendo uso de las técnicas de secuenciación de nueva generación (36). Estas técnicas podrían eliminar el inconveniente del tiempo de espera en muchos análisis y contribuirían a rentabilizar el procedimiento (36).

Como se ha comentado, la variación en la línea germinal es clave en la farmacocinética y farmacodinámica del tratamiento (49), determinando en gran medida el éxito del tratamiento administrado ya que este modula la actividad de las células sanas y las malignas. La sensibilidad a los fármacos viene determinada de manera genética, es decir, por receptores celulares y la expresión de proteínas efectoras. Los estudios en farmacogenética se han ido centrando en la eficiencia de las proteínas que intervienen en los procesos de ADME, que determinan la respuesta a fármacos (3).

Las mutaciones dentro de las células cancerosas también pueden ser variables, es decir, diferentes porciones de tumor pueden presentar heterogeneidad genética, siendo la genética del tumor una mezcla de cáncer y genética somática, con sus propias enzimas y proteínas transportadoras que alteran la eficacia y toxicidad de un fármaco (12). Debido a esto, en

muchas ocasiones, el análisis de la naturaleza tumoral por biopsia no es suficiente ya que solo aporta información de una porción de tumor. Los métodos contemplados para salvaguardar este problema incluyen la determinación del pronóstico de la enfermedad por análisis de múltiples porciones de tumor o evaluando el perfil de las células tumorales circundantes. Las células circundantes del tumor y el ADN libre circundante constituyen una fuente de información para identificar mutaciones no invasivas, ya que los tumores liberan células y ADN al torrente sanguíneo contribuyendo así al desarrollo de procesos metastásicos (36). En concreto, el ADN circundante suele representar a todos los tipos de tumores y es más fácil de aislar que las células circundantes por lo que permite solventar el problema de la heterogeneidad tumoral (36). No solo tienen importancia la genética somática del tumor en la predicción de la eficiencia de un tratamiento (36), sino también el estudio de los patrones de ARNm global y los epigenéticos.

De manera clásica, los estudios de la genética del cáncer se han ido centrando en aspectos moleculares y de genética de poblaciones para posteriormente realizar estudios estadísticos e identificar los genes responsables de dicha enfermedad. Y en concreto, uno de los genes más estudiados son los grandes conocidos *BRCA1* y *BRCA2* localizados a partir de estos análisis en los cromosomas 17 y 13. Estudios posteriores de genómica determinaron otros genes también implicados en el desarrollo de metástasis y en la efectividad del tratamiento (48). Las variantes genéticas asociadas al cáncer se encuentran en todas las razas y poblaciones aunque con diferentes frecuencia (48). La implicación del estudios genómicos ha tenido una repercusión muy provechosa en los estudios de la genética del cáncer, ya que ha desvelado grandes incógnitas sobre el origen de las células cancerosas, la genética de la metástasis, su ciclo de propagación y la evaluación de la efectividad del tratamiento (48). Las anomalías que dan lugar a la mayor parte de los tumores están catalogadas, y la identificación y detección del proceso que está ocurriendo es una de las terapias más prometedoras, generando así terapias de precisión, con tratamientos altamente efectivos y mínimamente tóxicos (3).

Debido a la heterogeneidad genética, y consecuentemente a la variabilidad de respuesta a tratamientos (4), la aplicación de la farmacogenética presenta un gran interés por el estudio de los genes que codifican para las proteínas objetivo de tratamientos de quimioterapia (4). Las variantes conocidas como polimorfismos de un solo nucleótido en los genes que codifican para estas proteínas, modifican su función (3), existiendo además, otras variantes como inserción, la eliminación, la variación del número de copias con gran influencia en el desarrollo del cáncer (48) y la respuesta a fármacos.

En 2003 se presentó el primer genoma humano y a partir de aquí se han dado como resultado el desarrollo de distintas terapias de secuenciación de nueva generación, que han incrementado las posibilidades de la supervivencia para pacientes con cáncer. Estos métodos son más baratos y presentan un tiempo de respuesta menor, detectando miles de mutaciones tanto en la línea germinal como en la genética del tumor. Así mismo, el estudio de los biomarca-

dores ha permitido complementar la información disponible para optimizar el diagnóstico. El estudio de los biomarcadores no solo ha resultado en una alta tasa de respuesta y supervivencia, sino que ha permitido que ciertos medicamentos sean rápidamente aprobados para poder ofrecer opciones a pacientes con cáncer que precisan de terapias alternativas. En la Tabla 2 se resumen los principales biomarcadores pronóstico que aportan relevante información para cada tipo de cáncer (36). Por todo ello, la farmacogenética del cáncer lo que fundamentalmente busca es determinar toxicidad (3) y buscar el tratamiento más eficaz, seguro y con la dosis adecuada (48).

Tabla 2. Principales biomarcadores para cada tipo de cáncer. (Patel, J. *Cancer pharmacogenetics, challenges in implementation, and patient-focused perspectives [Artículo]. 2016) (36).*

TIPO DE CÁNCER	GEN
Cáncer de colon	KRAS
	EGFR
	DPYD
	UGT1A1
Cáncer de pulmón	ALK
	EGFR
Melanoma	BRAF
Leucemia promielocítica aguda	PML-RAR α
Leucemia mieloide crónica	BCR-ABL
	UGT1A1
Linfoma cutáneo de células T	CD-25/IL2RA
Linfoma de no Hodgkin	CD20/MS4A1
Cáncer de seno	HER2
	BRCA
	ESR1

Biomarcadores

Como se ha comentado previamente, el estudio y la determinación de los diferentes biomarcadores pueden identificar la población que puede beneficiarse de un determinado tratamiento. Se desarrolla a continuación, algunos de los biomarcadores expuestos en la Tabla 2:

ALK y cáncer de pulmón

La translocación de los genes *AKL* (Anaplastic Lymphoma Kinase) y el gen *EML4* (Echinoderm Microtubule Associated Protein-like 4) situados en el cromosoma 2 da lugar al gen de fusión *AKL-EML4* que activa de manera constitutiva la quinasas del linfoma anaplásico. Este reordenamiento tiene lugar en aproximadamente el 5% de los cánceres de pulmón de células no pequeñas (CPNM). Este gen constituye un importante biomarcador que puede predecir el riesgo de padecer este tipo de cáncer y puede señalar el tipo de tratamiento adecuado para el paciente. Para ello se ha diseñado una prueba diagnóstica para detectar la positividad de ALK, un kit de sonda por hibridación in situ (FISH). Esto fue compro-

bado en un ensayo clínico en el que se mostró que el tratamiento con crizotinib, inhibidor de tirosina quinasa, era altamente efectivo en los casos de CPNM ALK positivo, con una tasa de éxito del 60%. Sin embargo, la quimioterapia en estos pacientes solo era efectiva en un 15-20% de ellos. Debido a estos resultados, se hizo sumamente necesaria la detección de los pacientes ALK positivos para enfocar su tratamiento en la inhibición de ALK por crizotinib (36). Posteriormente se descubrió que el beneficio de crizotinib es a corto plazo, ya que se suelen desarrollar resistencias a este fármaco. Tras comprobar la resistencia de los pacientes AKL positivos a este fármaco, la FDA rápidamente aprobó otro inhibidor de tirosin quinasa de segunda generación, el ceritinib. Esto es un ejemplo de rápida aprobación de un fármaco para tratamiento personalizado de casos de fracaso terapéutico en cáncer. Poco tiempo después se aprobó el alectinib con el mismo fin, tratamiento para los casos de resistencias o fallo terapéutico con crizotinib. Debido a este caso expuesto, la detección de la traslocación entre los genes *AKL* y *EML4* tiene gran importancia, así como la detección de los pacientes AKL positivos para poder administrarles un tratamiento dirigido (36).

EGFR y cáncer de pulmón

En el 20% de los casos de CPNM se produce una mutación en el gen *EGFR* (Epidermal Growth Factor Receptor), siendo las deleciones en el exón 19 y una sustitución de arginina por leucina en el exón 21 las más frecuentes (el 90% de las mutaciones son en este gen). Estas mutaciones provocan la señalización constitutiva de las vías PI3K-AKT y MAPK que intervienen en procesos de proliferación, diferenciación y apoptosis, y constituyen un marcador predictivo de esta enfermedad. Se ha demostrado en ensayos clínicos, que los pacientes con estas variantes muestran mayor tasa de supervivencia (83%) ante el tratamiento con erlotinib (inhibidor de tirosin quinasa que se une a EGFR) frente al empleo de tratamientos de quimioterapia (36%). Por ello, reside una gran importancia en detectar esta mutación en el diagnóstico del CPNM antes de administrar un tratamiento. En 2013 la FDA aprobó una prueba diagnóstica para determinar alteraciones en este gen y posteriormente se aprobó el uso de afatinib como tratamiento en el caso de resistencias a erlotinib. Dos tercios de las resistencias asociadas a erlotinib están causadas debido a la mutación *T790M* en *EGFR* que impide la unión con este fármaco y por tanto su inhibición. En 2015 la FDA aprobó osimertinib para pacientes con la mutación *EGFR T790M*, ya que este fármaco muestra una tasa de respuesta del 60% (36). Mutaciones en el gen *EGFR* también están asociadas con el cáncer colorrectal.

BRAF y melanoma

Se estima que el 50% de los casos de melanoma metastásico se debe a una mutación en el gen *BRAF*. El 90% de estos casos se debe a la mutación *V600*, causada por una sustitución de un ácido glutámico por valina en el exón 600. Esta mutación da lugar a la activación constitutiva de la ruta MAPK, que provoca una proliferación celular descontrolada ocasionando el desarrollo de tumores. *BRAF*, por tanto, actúa como biomarcador indicador de melano-

ma, además de indicador de cáncer de colon, aspecto que se comentará más adelante. Por ello, en 2011 la FDA aprobó una prueba diagnóstica, así como el empleo de vemurafenib para su tratamiento como inhibidor de *BRAF*. Algunos de los pacientes tratados con este fármaco desarrollaron posteriormente resistencia a él, siendo las mutaciones en *RAS* y en *MEK* algunas de las causas, las cuales provocan la activación de la ruta MAPK. Los pacientes que desarrollaron resistencia a vemurafenib fueron tratados con combinaciones entre inhibidores de *BRAF* y de *MEK* (36).

CR-ABL y Leucemia Mieloide Crónica

La fusión entre los cromosomas 9 y 22 origina la fusión de la región *BCR* y el oncogén *c-ABL* dando lugar al conocido como cromosoma Philadelphia responsable de la Leucemia Mieloide Crónica (LMC). El 90% de los casos de LMC se deben a esta translocación y provoca la activación constitutiva de rutas metabólicas asociadas a la proliferación celular. Por ello, esta fusión se ha convertido en un biomarcador indicador de riesgo de padecer LMC. En 2001 la FDA aprobó imatinib (inhibidor de la translocación por unión a la conformación inactiva de la *c-ABL* quinasa, evitando su activación) para el tratamiento de la LMC, ya que mostró efectivos resultados en los ensayos clínicos. Esta translocación constituye un biomarcador indicador de riesgo de la enfermedad y su correcto diagnóstico pronostica el tratamiento que debe ser administrado (36). Posteriormente, ante el desarrollo de resistencias a imatinib, se desarrollaron otros fármacos como nilotinib y ponatinib con un mecanismo de acción similar al imatinib o el dasatinib el cual inhibe las conformaciones activas e inactivas de la *c-ABL* quinasa. Es destacable la mutación *T315I* en *c-ABL*, ya que provoca una mayor resistencia a los fármacos inhibidores debido a un cambio de conformación (estos precisan de treonina en esta posición y esta mutación impide su unión). Esta variación se trata con la administración de ponatinib inicialmente, ya que este presenta un enlace triple carbono que limita este impedimento estérico (36).

BRCA y cáncer de mama

Las mutaciones de los genes *BRCA1* y *BRCA2* son sumamente relevantes en los casos de cáncer de mama y de ovario, ya que las proteínas que codifican están implicadas en la reparación del ADN por recombinación homóloga. De este modo, alteraciones en estos genes, aumentan el riesgo de padecer cáncer. Los pacientes que sufren cáncer como consecuencia de estas mutaciones suelen ser tratados con agentes de platino, inhibidores PARP o una combinación de ambos. Los agentes platino (cisplatino, oxaliplatino, carboplatino) causan enlaces de ADN cruzados que interfieren con la síntesis de material genético y casan toxicidad, siendo altamente sensibles a este fármaco las células con mutaciones en *BRCA*, ya que al estar mutado este gen no se puede reparar el ADN correctamente (3). Los inhibidores PARP inhiben a la enzima PARP (poli-ADP-ribosa polimerasa) que tiene una función relevante en la reparación por escisión de bases. Estos fármacos (como el olaparib) están diseñados para pacientes sin función en las proteínas *BRCA1*, ya que al no existir las vías de reparación por escisión de bases ni por recombinación homóloga, se produce un gran deterioro

en el ADN. Los genes *BRCA* son indicadores, por tanto, de riesgo de cáncer (3).

Polimorfismos

A continuación, se desarrollarán algunos de los polimorfismos más importantes implicados en la farmacogenética del cáncer. Posteriormente, en otros apartados se desarrollará más profundamente los polimorfismos implicados en la farmacogenética del cáncer de colon y en el cáncer de mama debido a la gran incidencia y mortalidad de estas dos patologías:

TPMT y tiopurinas

El gen *TPMT* codifica para la enzima Tiopurina S-metiltransferasa (TPMT). Esta enzima cataliza junto con la S-adenosil-L-metionina la S-metilación de las tiopurinas (3). Las tiopurinas son profármacos que requieren del metabolismo de los nucleótidos de tioguanina para provocar toxicidad por su incorporación en el ADN (4). Algunos fármacos del tipo tiopurinas son los fármacos 6-mercaptopurina y 6-tioguanina (empleado en el tratamiento de diferentes tipos de leucemias y de linfomas). La 6-mercaptopurina es un fármaco especialmente empleado en el caso de la Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) ya que inhibe la formación de ribonucleótidos de purina por incorporación de análogos de nucleótidos de tioguanina, lo que provoca la muerte celular (36). En caso de su administración en pacientes con polimorfismos en *TPMT* que supongan una baja actividad de la proteína, se produce un grado de toxicidad muy elevado (3). Se calcula que un 90% de la población presenta alta actividad de esta enzima, un 10% presenta actividad intermedia y un 0.3% baja actividad. De las diferentes variantes de este gen existentes (*TPMT* * 2 (238G> C), * 3A (460G> A y 719A> G), * 3B (460G> A) y * 3C (719A> G) entre otras), se estima que el 95% de ellas muestran una actividad intermedia en este gen. Se desconoce cuál es el tratamiento ideal para estos pacientes, aunque el gen *TPMT* puede servir para predecir cuál será la respuesta del paciente al tratamiento. El CPIC (Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica) recomienda una reducción del 90% del tratamiento en pacientes homocigotos en genes de reducción de actividad y una reducción del 30-70% para pacientes heterocigotos.

GSH y agentes platino

La enzima Glutatión S-transferasa (GSH) se encarga de la conjugación con glutatión (GST) de los agentes de platino, los cuales son tratamientos quimioterapéuticos, para generar compuestos menos tóxicos. El mecanismo de acción de los agentes platino como el cisplatino o el oxaplatino se basa en la inhibición de la replicación celular. Sin embargo, si existe alguna variante o polimorfismo en el gen *GSH*, el tratamiento con agentes platinos puede producir efectos adversos indeseados como derivar en reacciones tóxicas por acumulación de sustancias. Existen 5 subclases de enzimas GSH (GSTA1, GSTP1, GSTM1, GSTT1 y GSTZ1), y polimorfismos en alguna de ellas implican pérdida total (como en el caso de GSTM1 y GSTT1) o parcial (como en GSTP1) de su función, lo que altera el metabolismo de los tratamientos con agentes platino dando lugar a efectos secun-

darios tóxicos. Diversos estudios apuntan a que las variantes GSTM1 y GSTT1 nulas están relacionadas con el desarrollo de cáncer de cabeza y de cuello, aunque también con un menor riesgo de recurrencia en algunos tipos de tumores (4).

ERCC1 y agentes platino

El gen *ERCC1* (gen de reparación por escisión del grupo de complementación cruzada 1) codifica para una helicasa necesaria para la reparación de la escisión de los nucleótidos. Sin embargo, polimorfismos en este gen dan lugar a una actividad enzimática alterada y consecuentemente a modificaciones en la capacidad de reparación del ADN. En el caso de un tratamiento quimioterapéutico con agentes platino, que dañan el ADN celular, ha sido observado que algunas variantes en el gen *ERCC1* que disminuyen su actividad provocan un aumento de la tasa de supervivencia. Esto se debe a que al haber una menor actividad por parte de *ERCC1*, no se reparan los daños producidos por el agente platino, impidiendo así la replicación de las células tumorales (4).

Farmacogenética del cáncer de mama

El cáncer de mama es un tipo de cáncer que desarrolla debido a la proliferación incontrolada de las células que revisitan los lóbulos, los conductos o los tejidos estromales de la mama (43). En ocasiones la proliferación celular puede diseminarse por las zonas circundantes y alcanzar a los ganglios de las axilas para diseminarse por el resto del cuerpo. El diagnóstico precoz en estos casos es clave para evitar su desarrollo y que así las probabilidades de curación sean más elevadas (43). Las pruebas diagnósticas son fundamentalmente pruebas de imagen (mamografías, ecografías, resonancias) y análisis sanguíneos, y en caso de duda se debe realizar un diagnóstico patológico por biopsia para esclarecer si existe tumor maligno (43).

El cáncer de mama es el más común entre mujeres (aunque también se presenta en hombres (50)) con una incidencia de 26.370 casos nuevos anuales con una mortalidad de 6.477 mujeres (15) y suele estar asociado a alguno de estos genes: *BRCA1*, *BRCA2*, *P53* y *PTE* (50). En algunas zonas como en Asia, su elevada mortalidad se debe al deficiente sistema de diagnóstico precoz, que provoca que en el momento en el que es detectado el cáncer, este se encuentra en un estadio avanzado complicando su abordaje (29).

El empleo de la farmacogenética en el caso del cáncer de mama está enfocado a un diagnóstico personalizado con el fin de administrar el tratamiento óptimo en cada paciente. Antiguamente se realizaba una clasificación del tipo de cáncer según el tamaño del tumor. En la actualidad es más empleada una clasificación molécula por la que se determinan diferentes tipos de cáncer mamario:

- *Luminal A*: Es el más común (51) y presenta baja expresión de genes proliferativos (43). Presenta una baja respuesta a tratamientos de quimioterapia pero una elevada sensibilidad a la hormoterapia (51). Presenta buen pronóstico (43).
- *Luminal B*: Presenta sensibilidad a terapia hormonal, aunque peor pronóstico que en el caso anterior. Tiene elevada expresión de genes proliferativos (43).

- *Tipo basal o normal* (51).

• *Cáncer de ama triple negativo TNBC*: No presenta ninguno de los receptores que generalmente se expresan en cáncer de mama (receptores de estrógenos, receptores de progesterona y receptores de factor de crecimiento epidérmico humano). Presenta elevada expresión de genes proliferativos. No son sensibles a tratamientos con terapia hormonal (43).

- *Luminal de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2-positivo)* (51): Presenta sobreexpresión de HER2 (receptores de factor de crecimiento epidérmico humano) y hormosensibilidad intermedia (43). A pesar de ser quimiosensible presenta mal pronóstico (51).

En la clasificación también se tienen en cuenta los receptores de superficie y en el caso de la glándula mamaria se expresan 3 tipos de receptores fundamentalmente: Receptores de progesterona (RP), receptores de estrógenos (RE) y receptores de factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2). Los RE son proteínas intracelulares activadas por β - estradiol que una vez se unen a su ligando permiten la translocación de este al interior celular y consecuentemente la expresión de determinados genes. Por ello, una estrategia anticancerígena, está centrada en bloquear la actividad de estos genes para frenar el crecimiento celular. *HER2* es un oncogén implicado en el crecimiento y proliferación celular, y en el caso de que se presente un mayor número de copias de este gen, aumenta la proliferación celular contribuyendo al desarrollo de un estadio canceroso. El receptor HER2 se sobreexpresa en una 25-30% de los cánceres de seno, siendo una de las formas más agresivas (50). Aquellas células cancerígenas que no expresen ninguno de estos tres receptores se denominan triple negativas (50). La heterogeneidad en los diferentes tipos de cáncer de mama suele ser la causa más probable de fallo terapéutico (51).

En función del tipo de cáncer y las características del mismo, variará la terapia a administrar. Actualmente existe una amplia gama de tratamientos, desde las convencionales quimioterapias hasta inmunoterapias muy específicas (52). Las terapias pueden ser locales, tratando al tumor en concreto con cirugía o radioterapia; o sistémicas, que consiste en administrar un tratamiento vía oral o vía sanguínea para que llegue a todas las células cancerígenas que se hayan podido propagar, como es el caso de la quimioterapia, la inmunoterapia y la hormoterapia. En esta última, los fármacos administrados para este tipo de cáncer presentan dos mecanismos de acción: Reduciendo la concentración de estrógenos o bloqueando la acción de los estrógenos sobre las células cancerígenas. Esto es importante debido a que los estrógenos estimulan el desarrollo de las células malignas en este tipo de cáncer (50). La inmunoterapia o la hormoterapia específica están cobrando cada vez mayor relevancia en la clínica, ya que permite un enfoque personalizado de la terapia, lo cual implica una supervivencia general mayor ya que estas suelen presentar tasas de respuestas mayores que la quimioterapia no dirigida (36). Las combinaciones de terapia también han mostrado satisfactorios resultados en muchos casos. El desarrollo y aplicación de este tratamiento ha sido dependiente del estudio de diversos biomarcadores que permi-

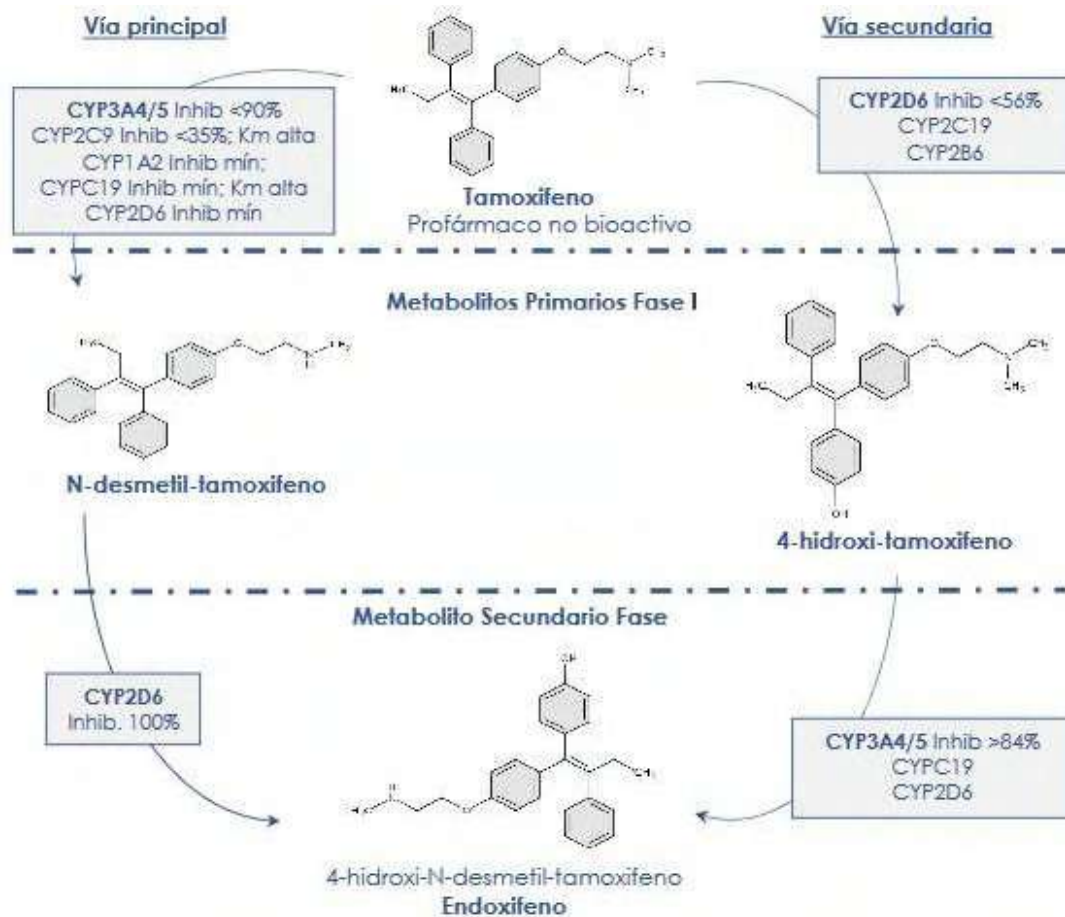


Figura 7. Metabolismo del tamoxifeno (Aliaga, M. Informe farmacogenético en el tratamiento de cáncer de mama con tamoxifeno [Artículo]. 2019) (15).

ten determinar el riesgo de padecer la enfermedad y decidir qué terapias en particular pueden beneficiar a un paciente en concreto (36).

Farmacogenética del tratamiento

CYP2D y tamoxifeno

El tamoxifeno es un profármaco modulador selectivo de los receptores estrogénicos (50) que es metabolizado a sus metabolitos primarios N-desmetil-tamoxifeno y 4- hidroxi-tamoxifeno por varias enzimas del citocromo P450 (15) en el hígado (50) y que es comúnmente empleado en los casos de cáncer de mama receptores estrogénicos positivos. El tamoxifeno da lugar al N-desmetil-tamoxifeno (N-D-TAM) por desmetilación del grupo amino, catalizando el 90% del fármaco por CYP3A y de manera minoritaria por CYP2C9, CYP1A2, CYP2D6 y CYP2B6 (15). Por otro lado, el tamoxifeno es metabolizado a hidroxi-tamoxifeno (4-OH-TAM) por la enzima CYP2D6 y de manera residual por CYP2C19, CYP2C9, CYP2B6 y CYP3A4/5. Ambos, (el 4-OH-TAM y el N- D-TAM) son metabolizados a endoxifeno, metabolito activo con efectos antiestrogénicos, por la enzima CYP2D6 a partir del N-D-TAM, y por las enzimas CYP3A4/A5, a partir del 4-OH-TAM (15). Finalmente estos metabolitos son inactivados por reacciones de glucuronización y sulfatación, y excretados por vía biliar y urinaria (50) (ver Figura 7).

Se ha demostrado que una baja actividad de CYP2D6 implica una menor concentración de endoxifeno y por lo tan-

to una menor eficacia en el tratamiento contra el cáncer. Teniendo en cuenta que el tamoxifeno es el tratamiento de primera elección en el caso de cáncer de mama, es importante evaluar los polimorfismos en el gen CYP2D6 para que los pacientes afectados puedan recibir un tratamiento óptimo (50). El gen CYP2D6 es altamente polimórfico y se estima que existen hasta 46 formas variantes. (29). Además ésta enzima ha sido enormemente estudiada debido a que está implicada en el 25% del metabolismo de prácticamente todos los fármacos de uso común, confirmándose que los alelos CYP2D6 *3, *4, *5, *6, *7, *8, *11, *12, *13, *14, *15, *16, *18, *19, *20, *21, *38, *40, *42 y *44 no presentan actividad y los alelos CYP2D6 *10, *17, *36 y *4 presentan actividad disminuida. Las recomendaciones de administración de tamoxifeno para cada polimorfismo serán distintas (ver Tabla 3). Actualmente se conocen unos 100 polimorfismos de nucleótido único para este gen y ha sido puesto en manifiesto que, en caso de metabolizadores intermedios o pobres, el aumento de la dosis de tamoxifeno administrada puede compensar el déficit metabólico (15). El 76% de los carcinomas de seno son receptores estrogénicos positivos y sólo responden a la hormonoterapia con tamoxifeno entre un 55-60% (15).

CYP3A y ciclofosfamida (CPA)

La ciclofosfamida es un agente mostaza alquilante que es empleado en el tratamiento del cáncer de mama. Su mecanismo de acción se basa en la unión del grupo alquilo

Tabla 3. Recomendaciones de administración según polimorfismos en el gen *CYP2D6* (Goetz, M.P. *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC)*. 2018) (53).

Fenotipo	Genotipo	Grado de actividad enzimática	Efectos	Recomendaciones
CYP2D6 metabolizador ultrarrápido	Pacientes con más de dos copias de alelos activos	> 2	Concentraciones terapéuticas de endoxifeno	Comenzar terapia 40 mg/día
CYP2D6 metabolizador normal	Pacientes con dos alelos normales (<i>wild type</i>)	2	Concentraciones terapéuticas de endoxifeno	Comenzar terapia 40 mg/día
CYP2D6 metabolizador intermedio	Pacientes con un alelo normal y otro con función reducida o no funcional, o con dos alelos con función reducida	0.5	Bajas concentraciones de endoxifeno, riesgo de recurrencia del cáncer de seno	Se recomienda terapia hormonal. Si el uso de inhibidores de aromatasa está contraindicado se recomienda 40 mg/día de tamoxifeno
DPYD metabolizador pobre	Pacientes con dos alelos no funcionales o un alelo no funcional y otro con función reducida	0	Bajas concentraciones de endoxifeno, riesgo de recurrencia del cáncer de seno	Se recomienda terapia hormonal. Si el uso de inhibidores de aromatasa está contraindicado se recomienda 40 mg/día de tamoxifeno

a las bases de guanina del ADN, uniéndose al átomo de N7 en el anillo imidazol inhibiendo así la replicación celular de las células cancerosas. Este fármaco es metabolizado por CYP3A4 y polimorfismos en el gen *CYP3A4* pueden provocar la aparición de metabolitos tóxicos generando reacciones adversas como vómitos o náuseas. Además, se han mostrado variabilidad de efectos tóxicos en función de las etnias, siendo los afroamericanos los que experimentan una mayor toxicidad (50).

DPYD y fluoropirimidinas

Uno de los tratamientos quimioterapéuticos más habituales en el cáncer de seno es el tratamiento con fluoropirimidinas, y entre ellas destacamos el 5-Fluorouracilo, que es un análogo de uracilo que se emplea para tratar tumores sólidos, como el cáncer colorrectal y de mama, y para ello requiere su activación a 5-fluoro-2-desoxiuridina monofosfato (5-FdUMP) (4,54), el cual inhibe la replicación de las células tumorales. El 85% de este compuesto es inactivado en el hígado por la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) de manera habitual, sin embargo, el gen que codifica esta enzima presenta gran variabilidad. Este gen es el *DPYD*, tiene un tamaño de 950 kb se encuentra en el cromosoma 1p22 (54). Pacientes con baja actividad de esta enzima pueden acumular grandes cantidades de 5-fluoro-2-desoxiuridina, lo que supone efectos tóxicos a nivel neurológico y gastrointestinal (4). Se estima que entono a un 5% de la población presenta una reducción o ausencia de actividad en esta enzima (54).

Se han descrito más de 50 variantes del gen *DPYD*, aunque solo algunas presentan relevancia clínica como son en el caso de aquellas variantes que implican una reducción de actividad o ausencia de la misma. Una de las más comunes

es la transición *2A (G>A) (4), ubicada en el límite del intrón del exón 14. Este polimorfismo conduce a un defecto de empalme, provocando la omisión de todo el exón (156 pb) (8) y una proteína truncada no funcional. Se estima que este polimorfismo tiene una incidencia del 0.9-1.8% de la población, aunque es responsable del 25% de los casos de intoxicación por administración de 5-FU. Otra variante conocida es *I560S*, la cual es notablemente infrecuente en la población general y se ha asociado con una actividad reducida de *DPYD* (54). El polimorfismo *c.2846 A>T (rs67376798)* se produce por un cambio del aspártico por valina en la posición 949, lo que genera una actividad reducida. Esto hace del *DPYD* un biomarcador indicador de toxicidad ante un tratamiento con 5-FU (54).

El Consorcio de Implementación Farmacogenética Clínica (CPIC) plantea que para pacientes homocigotos en este gen que codifiquen una enzima deficiente, es recomendable la administración de otro tipo de fármacos; mientras que para los heterocigotos la dosis debe reducirse al 50% (54). En la Tabla 4 se resumen las indicaciones de *PharmGKB* sobre las dosis recomendadas en cada caso.

Biomarcadores que estiman el riesgo de recurrencia

Los biomarcadores que son detectados de manera rutinaria son los receptores de estrógeno, los receptores de progesterona y el HER2.

El análisis de biomarcadores para el cáncer de seno no solo aporta información clave sobre el desarrollo del mismo, sino que además puede predecir la respuesta a diferentes tratamientos. Es sumamente recomendable el análisis de estos biomarcadores en todos los cánceres de seno invasivos (55).

Tabla 4. Dosis recomendadas en la administración de fluoropirimidinas según genotipo/fenotipo (PharmGKB. Annotation of CPIC Guideline for capecitabine and DYPD. 2020) (52).

Fenotipo	Genotipo	Grado de actividad enzimática	Efectos	Recomendaciones
DPYD metabolizador normal	Pacientes con dos alelos normales (<i>wild type</i>)	2	Actividad normal	Administración de dosis normales recomendadas según el etiquetado
DPYD metabolizador intermedio	Pacientes con un alelo normal y otro con función reducida o no funcional, o con dos alelos con función reducida	1 ó 1.5	Actividad DPD reducida y riesgo de toxicidad ante tratamiento con 5-FU	Reducción de la dosis al 50%. Los pacientes con genotipo c.[2846A>T]; [2846A>T] requiere reducción >50%
DPYD metabolizador pobre	Pacientes con dos alelos no funcionales o un alelo no funcional y otro con función reducida	0 ó 0.5	Ausencia de actividad DPD y elevado riesgo de toxicidad	Evitar la administración de 5-FU si la actividad enzimática es 0. Si la actividad enzimática es de 0.5 se administrará 5-FU en dosis muy bajas y monitorizadas

- **Estado histológico:** Proporciona información sobre el tumor y la expresión de inestabilidad cromosómica
 - **Receptor de estrógenos y de progesterona:** La expresión del receptor de estrógenos alfa (REα) implica un pronóstico favorable ante terapia hormonal. En general, aproximadamente un 70-75% de los carcinomas de mama expresan REα. Estos regulan a los receptores de progesterona (RP) por lo que la expresión de estos últimos implica que la vía REα es funcional. Los RP se expresan en el 60- 70% de los casos de carcinoma ductal invasivo de mama. Las técnicas de análisis tanto de RE como para RP consisten en análisis inmunohistoquímicos y suele haber buena correlación entre RP y RE.
 - **Ki-67:** La evaluación inmunohistoquímica de este antígeno es sumamente útil para determinar la proliferación del cáncer de mama. Es el método más empleado en la práctica clínica para distinguir grupos de riesgo en carcinomas positivos para REα y RP. Los niveles de Ki-67 superiores al 25% suelen estar asociados con un mal pronóstico (55).
 - **Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2):** Es el marcador más importante y predictivo del cáncer de mama. Es conocido que los cánceres de seno que sobreexpresan este receptor son particularmente agresivos. En la actualidad existen múltiples terapias dirigidas contra este HER2, mejorando así el pronóstico de los pacientes por lo que es muy relevante la identificación de aquellos pacientes HER2 positivo. La inmunohistoquímica es la técnica más empleada en el análisis de este receptor, y es sumamente importante que en el curso del análisis y la interpretación participen el menor número de profesionales para garantizar que la prueba sea de alta calidad (55).
 - **ADNc del tumor:** Potente biomarcador en casos de cáncer de mama, siendo este valor predictivo de la respuesta o resistencia al tratamiento, así como de la recaída.
 - **Linfocitos infiltrantes de tumores:** Se considera un buen indicador del pronóstico, ya que se ha determinado que el aumento del 10% del número de linfocitos está asociado con un aumento del 18% de la probabilidad de supervivencia (55).
- Es relevante destacar que los análisis de NGS han determinado que los genes *PIK3CA*, *TP53*, *KTMC2*, *GATA3*, *MAP3K1* y *CDH1* son los más frecuentemente mutados en casos de cáncer de seno.

Plataformas para el cáncer de mama

Se han desarrollado plataformas para la interpretación del pronóstico de los pacientes con cáncer de seno ER positivos/HER2 negativos sin ganglios linfáticos involucrados, pudiendo evaluar así el riesgo de recurrencia del cáncer. El empleo de estas plataformas es considerado como muy rentable ya que reduce el uso de quimioterapia, existiendo también guías clínicas que recomiendan el empleo de este tipo de plataformas en determinadas circunstancias:

- **MammaPrint®.** Es una plataforma que distingue los carcinomas de mama en dos categorías: De alto y de bajo riesgo. Fue validada por la FDA en 2007 para menores de 60 años y en 2009 para mayores de 60, y proporciona información pronóstica de la supervivencia (55). Ayuda a determinar el riesgo de recurrencia en mujeres con cáncer de mama en estadios tempranos y proporciona información sobre los pacientes que podrían necesitar quimioterapia (36).
- **Oncotype DX®.** Es un test que evalúa de 21 genes, 16 genes relacionados con el cáncer y 5 genes de referencia, y calcula una puntuación de recurrencia: Baja (< de 18), intermedia (entre 18 y 30) y alta (>31). Se estima que la tasa de recurrencia a 10 años es del 30% para una puntuación de recurrencia alta, 14% para una puntuación intermedia y del 7% para una puntuación baja. La guía

ASCO 2016 recomienda el empleo de esta plataforma para guiar las decisiones sobre quimioterapia solo en casos sin afectación ganglionar (55).

- *Prosigna*[®]- Es un clasificador que examina la actividad de 50 genes. Este, puede proporcionar información sobre el subtipo de tumor y determinar el riesgo de recurrencia a 10 años en una escala de 0 a 100. Una puntuación inferior a 40 hace referencia menos de 10% de posibilidades de recurrencia, una puntuación entre 40 y 60 se relaciona con un 10-20% de recurrencia y si la puntuación es mayor de 60 hay más de un 20% de posibilidades de recurrencia (55).
- *EndoPredict*[®]- Es otro clasificador genómico, que determina la actividad de 12 genes por RT-PCR en tejido embebido en parafina (8 genes de cáncer, 3 genes de referencia para la estandarización y uno para medir el ADN genómico). Facilita información sobre el riesgo de recurrencia a 10 años según la expresión génica evaluándolo en una escala de 0 a 15 donde un valor <3.4 supone un riesgo de recurrencia del 6-8% y valores >3.4 implican un riesgo del 15-22%. *EndoPredict*[®] y dispone certificación europea para uso clínico (55).

Farmacogenética del cáncer colorrectal (CCR)

El cáncer colorrectal (CCR) es la tercera causa de muerte a nivel mundial siendo el tercer cáncer presente en hombres (49) (tras el de pulmón y el de próstata) y la segunda en mujeres (tras el de seno) (56), causando unas 600000 muertes anuales en todo el mundo (57). Su incidencia es mucho mayor en los países desarrollados y se estima que para 2035 esta incidencia aumentara a 2.5 millones de casos al año anuales (57).

El desarrollo de este tipo de cáncer está enormemente influenciado por los hábitos alimenticios y el estilo de vida sedentario, y otras causas como el envejecimiento actual de la población, el tabaquismo o la obesidad aumentan en gran medida el riesgo de padecer CCR. Los factores genéticos hereditarios parecen tener una influencia importante en el 10-20% de los casos, con una gravedad variable. Se estima que la heredabilidad del CCR es de un 12-35% (57). La mayor parte de los procesos cancerígenos de colon y recto parten de una cripta alterada que evoluciona a la formación de un pólipo y en ocasiones se termina desarrollando cáncer. La célula origen a partir de la cual se desarrolla este tipo de cánceres, es una célula madre que se encuentra en las criptas, en la cual se han ido acumulando sucesivas mutaciones. Existen dos vías principales a partir de las cuales se genera un proceso canceroso (57):

- *Vía adenoma-carcinoma*: 70-90% de los CCR. Generalmente surgen a partir de una mutación en el gen *APC*, y a continuación la activación de *RAS* o la pérdida de *TP53* (57).
- *Vía de neoplasia serrada*: 10-20% de los CCR. Asociada a mutaciones en *RAS* o en *RAF* (57).

A pesar de la rápida detección temprana, el 25% de los pacientes presentan metástasis en el momento del diagnóstico (57). Por ello, es importante la aplicación de programas de vigilancia y diagnóstico precoz, especialmente en aquellos

casos en los que exista riesgo de cáncer hereditario. Los cánceres hereditarios se clasifican en poliposis y no poliposis. Lo cánceres de tipo poliposis son más fácilmente reconocibles debido a la aparición de pólipos, sin embargo, los del tipo no poliposis, son más difíciles de reconocer ya que los adenomas escasos que aparecen se asemejan a lesiones esporádicas (57).

Los tratamientos actuales (54) han mejorado la tasa de supervivencia de este tipo de cáncer, sin embargo, un elevado porcentaje de los pacientes presentan enfermedad recurrente o estados avanzados de la misma debido a fallos en el tratamiento o a reacciones adversas derivadas del mismo (58). Este tipo de cáncer es particularmente agresivo (59) y el principal tratamiento es la quimioterapia (58).

En el caso de este tipo de cáncer, es muy habitual el empleo de fluoropirimidinas como el 5-FU y la capecitabina como tratamiento. Antiguamente se empleaba el 5-FU como único tratamiento, aunque en los últimos años se han desarrollado nuevos agentes terapéuticos que combinan o sustituyen a este (54). Es el caso de las combinaciones leucovorina y 5-FU, que muestran mayor eficiencia en CCR metastásicos que 5-FU en monoterapia. También destaca el empleo de FOLFIRI (5-FU, leucovorina, irinotecán) o FOLFOX (5-FU, leucovorina, oxaplatino) que han mostrado mayores tasas de respuesta al tratamiento en comparación con la administración de leucovorina y 5-FU. El 5-FU en combinación con oxaplatino e irinotecán es el tratamiento por excelencia para los casos de CCR metastásicos (8). Como hemos comentado anteriormente, el 5-FU ejerce efectos variables en función de los distintos polimorfismos de la población, pudiéndose generar toxicidad en muchos casos. Otra estrategia muy eficiente en el tratamiento del CCR es el empleo de anticuerpos monoclonales dirigidos a la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) como el bevacizumab, o al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) como panitumumab y cetuximab (54).

Al igual que en el resto de los casos comentados, es importante para el tratamiento del CCR contemplar una terapia personalizada para el paciente según sus características genéticas para evitar reacciones adversas y fallo terapéutico. A continuación, se describen ejemplos de algunos polimorfismos que alteran el metabolismo de los fármacos administrados en pacientes con cáncer colorrectal:

Polimorfismos en el cáncer colorrectal

TYMS y fluoropirimidinas

Los polimorfismos presentes en el gen que codifica la enzima timidato sintasa (TS) determinan la respuesta del organismo ante el tratamiento con 5-FU ya que TS es una enzima fuertemente inhibida por este compuesto (60). La enzima TS se encarga de la conversión del dUMP en dTMP, siendo ésta única fuente de timidato, el cual es un precursor para la síntesis de ADN (54) y por lo tanto necesario para la replicación celular (3). Por ello, el mecanismo de acción terapéutico del 5-FU consiste en la inhibición de la TS impidiendo la síntesis normal de ácidos nucleicos y en

la incorporación de metabolitos del fármaco a estos. El 5-FU presenta gran analogía con el uracilo, que es preferentemente empleado por las células cancerosas, y su incorporación en las moléculas de ácidos nucleicos provoca el bloqueo de la replicación de estos y con ello el del desarrollo tumoral (54). El gen que codifica la TS es el *TYMS* se encuentra en posición 18p11 (36). El promotor de *TYMS* presenta un tamaño de 28 pb y puede estar formado dos repeticiones en tándem o tres (54). En dependencia de si este promotor presenta dos o tres repeticiones, su toxicidad va a ser diferente: El genotipo homocigoto para dos alelos en tándem presenta una expresión mucha más baja de TS que el homocigoto para tres repeticiones o el heterocigoto para dos y tres repeticiones. Estas diferencias suponen que el paciente homocigoto para dos alelos en tándem es más susceptible a la toxicidad de los fármacos especialmente en el caso de la administración de 5-FU, pero más sensible al tratamiento (60). Sin embargo, en el caso concreto de pacientes con cáncer colorrectal, aquellos que presenten polimorfismos de tres repeticiones en homocigosis, presentarían menor toxicidad ante un tratamiento con 5-FU aunque este será ineficaz contra el cáncer debido a su baja sensibilidad contra el fármaco, lo que se traduce en un mal pronóstico de la enfermedad (54). De manera similar, se ha determinado que la mutación en el codón de parada *g.657795_657826del, c.53_84del (NM_001071.2), p. Gln18Argfs*42* causa la alteración en uno de los alelos *TYMS* en pacientes con cáncer colorrectal. Esto se traduce en una gran toxicidad neurológica en caso de administración de 5-FU como tratamiento quimioterapéutico (61).

ENOSF1 y fluoropirimidinas

Otro ejemplo de la variabilidad de efectos de un fármaco en personas con cáncer colorrectal en dependencia de diferentes polimorfismos es el caso del gen *ENOSF1*, el cual regula la expresión de *TYMS*. Existe una variante genética, *ENOSF1 c.742-227G>A* la cual se relaciona con toxicidad tras un tratamiento con capecitabina o con 5-FU, llegando a ser responsable de la toxicidad producida en casos en los que el gen *TYMS* sea funcional (61).

La capecitabina es una fluoropirimidina con amplio uso en casos de cánceres metastásicos, especialmente debido a que tiene menos efectos tóxicos que el 5-FU (62). Puede ser administrada en monoterapia o combinada con otros agentes como el irinotecán o el cisplatino (63). Es un profármaco del 5-FU, y también es responsable de gran cantidad de efectos secundarios como consecuencia de su administración (62), siendo frecuentes los cuadros diarreicos y el desarrollo del Síndrome de mano-pie (SMP). El SMP o también llamado eritrodisestesia palmoplantar, es una reacción cutánea que aparece en las manos y en los pies como consecuencia de la administración de algunos agentes quimioterapéuticos. Provoca hinchazón, descamación de la piel, sensibilidad y dolor, pudiéndose llegar a desarrollar ampollas en manos y pies. Esto es debido a que los fármacos dañan los vasos sanguíneos provocando su ruptura y pudiendo dañar así los tejidos circundantes (64). No existe tratamiento para esa afección aunque sí existen terapias paliativas que minimizan el daño (65). Previa administración de capecitabina, al ser uno de los fármacos más empleados en el tratamiento del cáncer colorrectal, resulta muy recomendable la realización de un análisis genético, ya que se han observado numerosas

diferencias en toxicidad y efectividad como consecuencia de variaciones genéticas interindividuales.

MTHFR y fluoropirimidinas

La metilentetrahidrofolato reductasa codificada por el gen *MTHFR*, cataliza el cambio de 5,10-metilentetrahidrofolato (5,10-MTHF) a 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF). El 5,10-MTHF es componente esencial para la síntesis de ADN y el 5-MTHF actúa como cofactor en la conversión de dUMP a dTMP por TS. La variante *MTHFR A222V* produce una menor actividad de la metilentetrahidrofolato reductasa, lo que se traduce en una acumulación de 5,10-MTHF y una mayor sensibilidad a un tratamiento con 5-FU en casos de cáncer colorrectal. Aunque es cierto que el tratamiento en personas con este polimorfismo es más eficaz, también hay una mayor probabilidad de manifestar efectos secundarios. Existe cierta controversia sobre estas conclusiones entre algunos autores y la capacidad de utilizar esta enzima para predecir futuras toxicidades en tratamientos oncológicos (54). Son muy comunes también las variantes *MTHFR C677T* y *A1298C* (66).

ABCB1 y fluoropirimidinas

El gen *ABCB1* pertenece a la familia de genes transportadores de drogas y está localizado en el cromosoma 7. Este gen codifica una proteína encargada del transporte de los fármacos al exterior de las células evitando que se produzcan toxicidades. Los pacientes con polimorfismo *ABCB1 *1* han manifestado una mayor toxicidad al tratamiento con capecitabina (62). Por otro lado, el polimorfismo *C1236T* del gen *ABCB1* puede emplearse como biomarcador para determinar qué pacientes van a tolerar mejor una quimioterapia basada en 5-fluorouracilo o en capecitabina (67). La sobreexpresión de *ABCB1* en tumores se ha relacionado con la resistencia a fármacos (66). Algunos de los SNPs más conocidos son rs1128503, rs2032592 y rs104564268 (66).

CDA y fluoropirimidinas

El gen *CDA*, localizado en el cromosoma 1 codifica una enzima, la citidina desaminasa (CDA), la cual está implicada en el metabolismo de la capecitabina en el hígado para dar lugar a 5-fluorodeoxiuridina que genera 5-FU por acción de la timidina fosforilasa (TP) (68). La administración de este fármaco en pacientes con cáncer colorrectal con polimorfismos en *CDA* que disminuyen la actividad de la enzima que codifica, puede derivar en toxicidades por acumulo de sustancias, como en el caso de los polimorfismos *CDA c.-92A>G* y *c.-451C>T* en los que se producen cuadros moderados de diarrea (54).

UGT1A1 y el irinotecán

El irinotecán es un profármaco antiproliferativo inhibidor de la topoisomerasa I (4) que se emplea como agente quimioterapéutico. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la topoisomerasa I la cual es imprescindible para la correcta estabilización del ADN. Su inhibición provoca la ruptura de las cadenas de ADN, eliminado así a las células cancerosas (8). Su administración presenta dosis limitadas

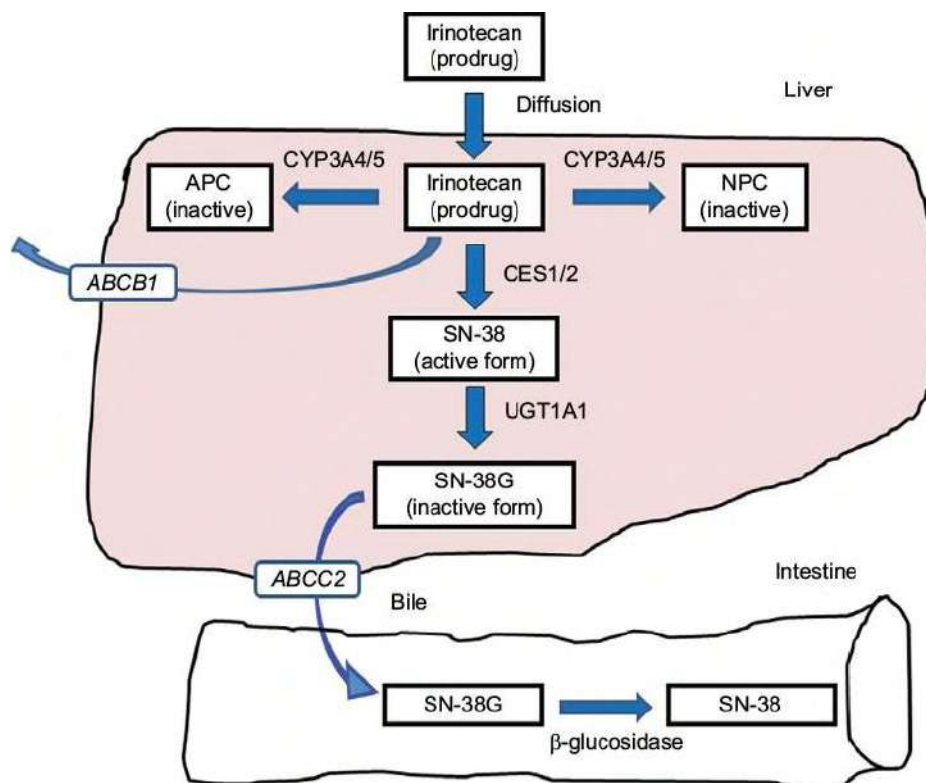


Figura 8. Metabolismo del irinotecán. (Takano M. *UGT1A1 polymorphisms in cancer: Impact on irinotecan treatment* [Artículo]. 2017) (69).

dada la elevada toxicidad que provoca, generando cuadros neutropénicos y de diarrea (58). El irinotecán accede por difusión al hígado donde se activa gracias a la acción de la carboxilesterasa (CES1/2). Un metabolito activo de este fármaco es el 7-etil-10-hidroxicamptotecina (SN-38), y éste es glucuronidado por una enzima del tipo uridina glucuronosil transferasa 1A (UGT1A), como puede ser la UGT1A1, dando lugar al glucurónido SN-38 que se elimina (8). Este último, accede al hígado donde parcialmente se hidroliza a S-38 por la enzima β -glucosidasa de las bacterias de la microbiota intestinal. Destacamos que parte del profármaco que llega al hígado es metabolizado por las enzimas CYP3A4/5 inactivándose y generando APC Y NPC (ver Figura 8) (69).

Se han determinado que distintos polimorfismos del gen que codifica la proteína UGT1A1, *UGT1A1*, pueden alterar el metabolismo del irinotecán produciendo toxicidades, por acumulación de SN-38 (4). Un ejemplo es el caso de la inserción de una TA en la sección TATA del promotor de este gen, dando lugar al polimorfismo *UGT1A1**28 que presenta una actividad reducida (y por lo tanto, menor capacidad de desintoxicación de SG-8) y provoca el síndrome de Gilbert. El síndrome de Gilbert (disfunción hepática constitucional o ictericia familiar no hemolítica) es un trastorno hepático hereditario que produce hiperbilirrubinemia. Este síndrome se relaciona fundamentalmente con la variante *UGT1A1**28, aunque existe otras variantes que dan lugar a esta patología. Se estima que la variante *UGT1A1**28 es la de mayor incidencia en la población caucásica, ya que entre el 8 y el 20% de personas presentan esta variante en homocigosis y un 40-50% en heterocigosis (8).

Se conocen más de 100 polimorfismos para el gen *UGT1A1*, entre los que destacamos *UGT1A1**28, *UGT1A1**60, *UGT1A1**6, *UGT1A1**27, *UGT1A1**1 (69).

La variante *UGT1A1**6 es muy común entre asiáticos, aunque curiosamente es muy poco frecuente en caucásicos y se produce por un cambio de glicina por arginina en la posición (16). Su administración también está asociada a una intensa neutropenia en caso de administración de irinotecán (69).

Debido a estas toxicidades producidas por la administración de este quimioterapéutico, en ambas variantes *UGT1A1**6 y *UGT1A1**28, la dosis máxima tolerada es menor que en caso del alelo silvestre *UGT1A1* (69). El DPWG (*Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy*) ha desarrollado una guía sobre la administración del irinotecán con recomendaciones. Por ejemplo, en el caso de los individuos homocigotos para *UGT1A1**28, si las dosis iniciales de administración son superiores a 250 mg/m², esta debe ser reducida al 30% y podría aumentarse en caso de un recuento de neutrófilos favorable (8). La Red Nacional de Farmacogenética de Francia (RNPgX) y el Grupo de Oncofarmacología Clínica (GPCO-Unicancer) también han desarrollado una guía para *UGT1A1**28 en la que se recomiendan dosis de 180-230 mg/m² cada dos o tres semanas, aunque con reducción del 25-30% de la dosis al inicio del tratamiento. La base de datos *PharmGKB* también emite recomendaciones (ver Tabla 5) y clasifica variantes de otros genes menos conocido pero relacionadas con el irinotecán, como la variante intrónica *rs1517114* en el gen *C8orf34* que codifica una proteína de la vía protein-quinasa dependiente de AMPc, la cual está implicada en la secreción intestinal; o la variante intrónica *rs7779029* del gen *SEMA3C*, relacionada con el nivel sérico de bilirrubina (8). Los niveles de SN-38 están relacionados con los niveles de bilirrubina por lo que variantes como *SEMA3C rs7779029* pueden conducir a neutropenias graves en el caso de tratamiento con irinotecán.

Tabla 5. Recomendaciones en la administración del irinotecán. (Clinical Guideline Annotations [página web] 2020) (70).

Gen	Descripción	Recomendación
UGT1A1 *1/ *28	Esta variante es muy común en la población por lo que el tratamiento está ajustado a ellas y no es necesario reajuste del mismo.	No se requiere reajuste de dosis
UGT1A1 * 28/*28	Esta variante causa una menor inactivación del irinotecán a metabolitos activos. Con frecuencia ocurren efectos adversos.	Comenzar con una dosis al 70%. Si es bien tolerada se puede incrementar con monitorización. Controlar recuento de neutrófilos
UGT1A1 metabolizador intermedio	Esta variante es muy común en la población por lo que el tratamiento está ajustado a ellas y no es necesario reajuste del mismo.	No se requiere reajuste de dosis
UGT1A1 metabolizador pobre	Esta variante causa una menor inactivación del irinotecán a metabolitos activos. Con frecuencia ocurren efectos adversos.	Comenzar con una dosis al 70%. Si es bien tolerada se puede incrementar con monitorización. Controlar recuento de neutrófilos

Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y bevacizumab

El factor de crecimiento endotelial vascular es un regulador muy importante de la angiogénesis y en la vasculogénesis. Ambos procesos están involucrados en la promoción del desarrollo tumoral, por lo que la inhibición de los mismos es una eficiente estrategia para evitar la proliferación celular cancerosa. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que inhibe la angiogénesis impidiendo la unión de VEGF a sus receptores VEGFR (71). El objetivo del tratamiento por inhibición de la angiogénesis está enfocado a evitar el crecimiento de tumores y así aumentar la eficacia de otros tratamientos de quimioterapia y radioterapia que se complementan en la administración con los inhibidores de la angiogénesis. En concreto VEGF-A es uno de los principales objetivos del bevacizumab, ya que es un importante regulador que promueve la angiogénesis de manera muy activa. Este gen se encuentra en posición 6p12, contiene 9 exones y desempeña un papel muy relevante en la progresión tumoral. Polimorfismos en este gen alteran la proteína que codifica, afectando así a la susceptibilidad y supervivencia del tumor y a la eficacia del tratamiento con bevacizumab. Por ejemplo, la variante rs833061 ha determinado que tiene una mayor respuesta al tratamiento con be-

vacizumab mientras que el genotipo -1154AA destaca por su baja eficiencia y desarrollo de toxicidad (72).

Factor Endotelial Epidérmico (EGF), cetuximab y panitumumab

El Factor endotelial epidérmico (EGF) y su receptor (EGFR) tiene un papel fundamental en el desarrollo del cáncer colorrectal ya que generalmente están sobreexpresados en este tipo de cáncer y se encuentran asociados a un mal pronóstico. EGFR desempeña un papel sumamente relevante en la proliferación celular por activación de varias rutas de señalización celular (73). La señalización de EGFR se transmite por la GTPasa RAS y las mutaciones asociadas a este gen se relacionan con resistencia a cetuximab y panitumumab, actuando como biomarcador predictivo. Cetuximab y panitumumab son anticuerpos monoclonales empleados en el tratamiento del cáncer colorrectal en estadios metastásicos. Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo de la acción del EGF, por unión al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) con mayor afinidad que el EGF, impidiendo así la fosforilación por los ligandos de EGFR. Polimorfismos en el gen EGFR determinan la respuesta a cetuximab y panitumumab (74).

Biomarcadores pronóstico

Ras (KRAS y BRAS)

Los oncogenes RAS que engloban a KRAS y NRAS son empleados como marcadores predictivos del estado de un paciente. Las mutaciones en estos genes son habituales en el cáncer colorrectal, favorecen la progresión de las células cancerosas e influyen en la efectividad y la toxicidad de las terapias (75).

La familia RAS se expresa en células de mamíferos y codifica 4 proteínas con actividad transductora de estímulos GTPs: H-Ras, K-Ras4a, K-Ras 4b y N-Ras (76). Cuando aparece un estímulo, se activan los receptores transmembrana tirosin-quinasa, que reclutan a las proteínas que hidrolizan el GDP a GTP en RAS. De esta manera, se activa RAS que estimula a los efectores de diferentes rutas de señalización, entre las que destacamos las vías RAS-RAF-MEK-ERK (ver Figura 9) o ruta de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) (76).

Mutaciones en estas proteínas, producen alteración de esta ruta y en todas las funciones en las que está implicada: Control del ciclo celular y proliferación celular. Las mutaciones en RAS son de tipo mutaciones de un solo nucleótido y son frecuentes en el exón 2 codones 12 y 13 y en el exón 3 en el codón 61 (76). Estas mutaciones dan lugar a que la vía este activada constitutivamente, lo que aumenta la proliferación celular, altera el metabolismo celular y disminuye la tasa de apoptosis que favorece el desarrollo de un proceso cancerígeno.

El oncogén KRAS codifica una GTPasa que se autoinactiva, por lo que mutaciones en este gen provocan la expresión constitutiva de KRAS, lo que afecta a diferentes vías de señalización. KRAS es considerado un buen predictor de la resistencia de anticuerpos contra EGFR ante el tratamiento

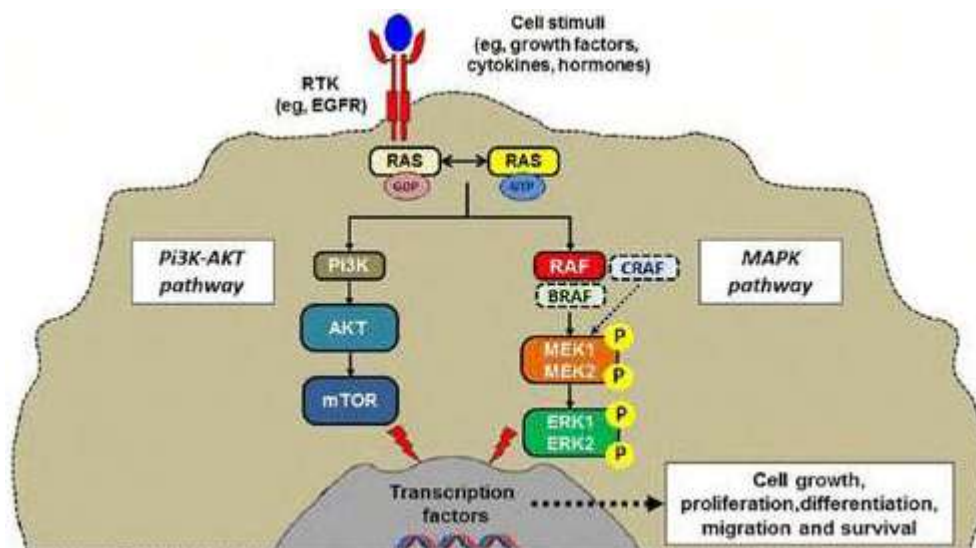


Figura 9. Representación de la cascada metabólica RAS–RAF–MEK–ERK. (Ducieux, M. *Molecular targeted therapy of BRAF-mutant colorectal cancer* [Artículo]. 2019) (77).

con cetuximab y panitumumab. Por otro lado, *NRAS* codifica una isoforma de RAS que controla el ciclo celular. *KRAS* y *NRAS* son los únicos biomarcadores predictivos del cáncer colorrectal metastásico.

En el 22% de los cánceres es *KRAS* el gen que se encuentra mutado, 8% de *NRAS* y el 3.3% de *HRAS*. Parece ser que en los diferentes tipos de cáncer están relacionados con un tipo de mutación RAS en concreto, siendo las mutaciones de tipo *KRAS* más frecuentes en los cánceres de colon, páncreas, vías biliares y pulmón. Por otro lado, mutaciones en *NRAS* son comunes en cánceres hematopoyéticos y en melanomas y mutaciones en *HRAS* comunes en cánceres de cabeza y vías urinarias (56). Concretando en el caso del cáncer colorrectal, *KRAS* está mutado en el 40% de los casos, y entre un 3 y 5% las mutaciones en *NRAS*, siendo las mutaciones en *HRAS* minoritarias.

Los estudios apuntan a que las mutaciones en alguno de los genes RAS son factores predictivos negativos. Además, algunas mutaciones como en los codones 12 y 13 del exón 2 del gen *KRAS* actúan como marcadores de resistencia a los anticuerpos monoclonales anti-EGFR cetuximab y panitumumab, por lo que la Agencia Europea de Medicamentos ha reducido al 47% su uso en casos del cáncer colorrectal (76). Los métodos de diagnóstico para detectar mutaciones en RAS son RT-PCR, secuenciación de Sanger, TécnicaBEAMing, pirosecuenciación, técnicas de nuevas secuenciación y secuenciación de didexoxi nucleótidos.

BRAF

Este gen localizado en el cromosoma 7 (77) pertenece a una familia de genes que codifican proteínas serina treonina quinasa. En concreto, este gen codifica las proteínas BRAF que tienen gran importancia en la activación de la vía MAPK del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que controla el ciclo celular y la proliferación.

Se pueden dar mutaciones en el gen *BRAF*, siendo la mutación *BRAFV600* la más habitual. Esta mutación se presenta en

el 10% de los cánceres colorrectales y en algunos tipos de melanoma, siendo la presencia de esta un mal pronóstico de la enfermedad ya que los pacientes que la portan no suelen responder ante los tratamientos de quimioterapia habituales (77). Este tipo de mutación se caracteriza por un cambio de nucleótido 1799T- A, que resulta en una actividad constitutiva quinasa (76). La mutación *BRAFV600* es más frecuente en mujeres (77). Esta mutación conduce a la fosforilación a activación de BRAF y RAF. La fosforilación de RAF conduce a la fosforilación y activación de MEK (1 y 2) y consecuentemente a la fosforilación y activación de ERK (1 y 2). ERK produce la fosforilación de numerosos compuestos del núcleo y del citosol lo que incrementa la proliferación celular y la supervivencia. Es desconocido el mecanismo por el cual se activa BRAF aunque diversos estudios han mostrado que las causas pueden ser diferentes, lo que explica la heterogeneidad en la respuesta a un tratamiento.

Resumen polimorfismos

CRISPR-Cas9 contra el cáncer

La tecnología del CRIPR-Cas9 es considerada como el mayor descubrimiento del siglo XXI ya que es una poderosa herramienta de ingeniería genómica que puede ser empleada en el descubrimiento de nuevos fármacos. Esta técnica no solo ha destacado por su utilidad en muchos procesos de biología molecular, sino que además es sumamente asequible y de fácil empleo, basándose su modo de acción en los sistemas de defensa de bacterias y arqueas contra ácidos nucleicos de virus y fagos (38). La técnica consiste en la ruptura de la cadena de ADN de una región concreta y su posterior reparación, existiendo tres sistemas de CRISPR-Cas9 y siendo el de tipo II el más empleado. El sistema tipo II consta de una endonucleasa, ARN CRISPR y un transactivador de ARN CRISPR. Estos dos últimos componentes forman una estructura que puede reemplazarse por fragmentos de 20 pb sintéticos complementarios al sitio de ADN objetivo. Este está unido a un fragmento PAM,

Tabla 6. Resumen principales genes objeto de estudio de la farmacogenética de cáncer.

Gen	Producto	Fármacos que afectan	Efectos del polimorfismo
TPMT (3)	Tiopurina metiltransferasa (TPMT)	Tiopurinas, 6- mercaptopurina, azatioprina	Disminución/incremento actividad enzimática. Toxicidad ante tratamientos
GSH (4)	Glutación S- Transferasa (GSH)	Agentes platino(cisplatino, oxaplatino)	Disminución actividad o inactividad enzimática Toxicidad por acumulación de sustancias
ERCC1 (4)	Proteína de reparación por escisión del grupo de complementación cruzada 1 (ERCC1)	Agentes platino(cisplatino, oxaplatino)	Ante una disminución de la actividad enzimática aumenta el daño en el ADN y la supervivencia
CYP2D6 (50)	Citocromo P450 CYP2D6	Tamoxifeno, antidepresivos tricíclicos, metoprolol, timolol, codeína, tramadol, eliglustat	Baja actividad implica baja respuesta e ineficacia ante tratamiento
CYP3A (50)	Citocromo P450 CYP3A	Ciclofosfamida (CPA)	Vómitos, náuseas
DPYD (54)	Dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)	Fluoropirimidinas	Reducción o supresión de la actividad enzimática. Intoxicación.
TYMS (61)	Timilidato sintasa (TS)	Fluoropirimidinas	Disminución de la actividad enzimática. Toxicidad
ENOSF1 (54)	Enolasa Mitocondrial Superfamilia 1 (ENOSF1)	Fluoropirimidinas	Disminución actividad enzimática. Toxicidad
MTHR (54)	Metilentetrahidrofolato reductasa (MTHR)	Fluoropirimidinas	Disminución actividad enzimática. Toxicidad.
ABCB1 (67)	Transportador ABCB1	Fluoropirimidinas	Disminución/ actividad enzimática. Toxicidad/resistencia a fármacos
CDA (68)	Citidina desaminasa (CDA)	Fluoropirimidinas	Disminución actividad enzimática. Toxicidad, diarrea
UGT1A1 (58)	UDP-glucosil transferasa 1A1 (UGT1A1)	Irinotecán, atazanavir	Reducción actividad enzimática. Toxicidad

necesarios para la compatibilidad con la endonucleasa Cas9, con la que forma una ribonucleoproteína que será dirigida al fragmento de ADN objetivo para cortar. Posteriormente los mecanismos de reparación celular actuarán para reparar este fragmento por homología (si se pretende introducir una secuencia) o por no homología (si se pretende eliminar o insertar nucleótidos de manera aleatoria) (38).

La técnica CRISPR-Cas9 se presenta como una estrategia que puede contribuir positivamente en la investigación contra el cáncer y en la búsqueda de nuevas terapias dirigidas. En la actualidad se han realizado diferentes ensayos empleando la técnica del CRISPR-Cas9 en la edición de oncogenes, mediante la inyección en pacientes de células editadas por esta técnica. En 2016, el grupo del Dr You, de la Universidad de Sichuan (China), realizó la primera inyección de células editadas por CRISPR en pacientes. El ensayo se llevó a cabo mediante la inactivación del receptor PD-1 considerado como punto de control en el desarrollo de un proceso cancerígeno (encargado de frenar la respuesta inmune, y que suele estar implicado en los procesos de proliferación celular (78)), ya que la interacción con su ligando conlleva la inhibición de los linfocitos T y sus funciones (ver Figura 10), induciendo su apoptosis y favoreciendo la resistencia de las células tumorales a su actividad. Tras inactivación del gen que codifica para

este receptor en células T cultivadas, fueron introducidas dichas células en pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas, esperando que las células defensivas desarrollaran una respuesta inmune atacando a las células cancerosas (79). Esto se conoce como terapia celular adoptiva (38,80). Este ensayo clínico sigue vigente en la actualidad.

El 21 de junio de 2019, en E.E.U.U. fue aprobado un ensayo liderado por Edward Stadtmauer de la Universidad de Pensilvania en el que se empleaba CRISPR para mejorar terapias contra el cáncer. Este ensayo, se basó en reclutar células T de pacientes con cáncer y se realizaron ediciones con CRISPR (82) (ver Figura 11). La primera edición consistió en inactivar los genes que codifican para las cadenas alfa y beta del receptor de las células T. La función de estos receptores consiste en detectar otras células para posteriormente atacarlas, y estos receptores están codificados respectivamente por los genes *TRAC* (cromosoma 14) y *TRBC* (cromosoma 7). Del mismo modo, se eliminó el gen *PDCD1* que codifica el receptor PD-1 (en el cromosoma 2) (ver Figura 12) que como ya se ha comentado, es regulador negativo del sistema inmunitario, estimulando así el ataque frente a las células tumorales de modo similar al llevado a cabo por el Dr You. Por último mediante el empleo

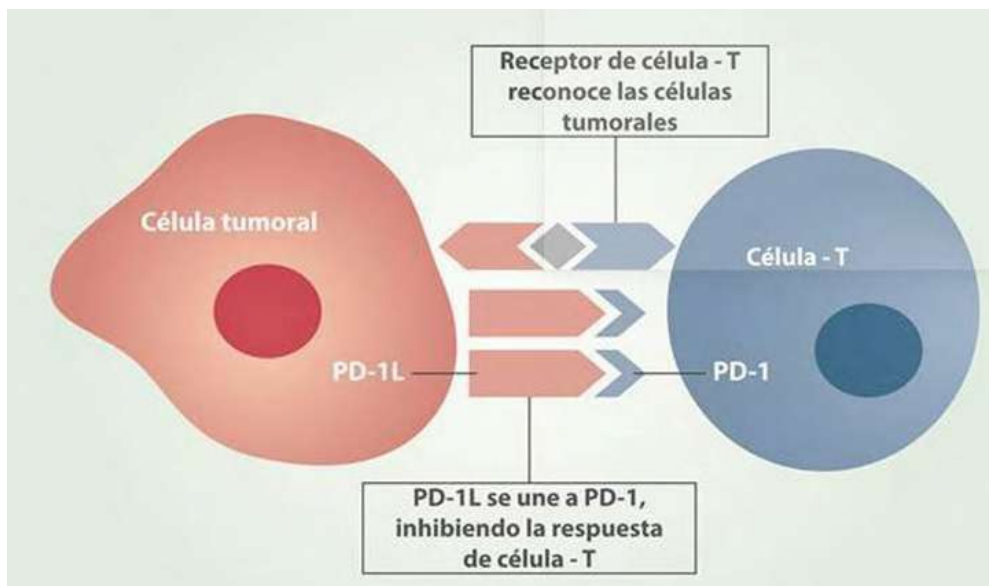


Figura 10. Las células cancerosas pueden inhibir la respuesta inmunitaria mediante la unión a PD-1. (Castillo, A. *Gene editing for the treatment of lung cancer (CRISPR-Cas9)* [Artículo]. 2016) (81).

de lentivirus, unos vectores virales, introdujo un gen que codificaba para un nuevo receptor que detectaba de manera específica las células cancerosas, en concreto detectando el antígeno tumoral NY-ESO-1 (típico de estas células) (83). Tras estas ediciones, las células fueron infundidas (82) en el cuerpo de los pacientes recibiendo cada uno sus propias células editadas (83). Los ensayos fueron realizados en un grupo de tres pacientes mayores de 60 años (dos con mieloma refractario avanzado y uno con sarcoma metastásico) que no habían respondido a tratamientos clásicos contra el cáncer, y estos pacientes no sufrieron reacciones adversas o toxicidad y los linfocitos modificados permanecieron en sangre hasta 9 meses (84). Previamente a la infusión de sus linfocitos editados a estos pacientes se les había eliminado sus linfocitos T con la administración de ciclofosfamida y fluradabina (83).

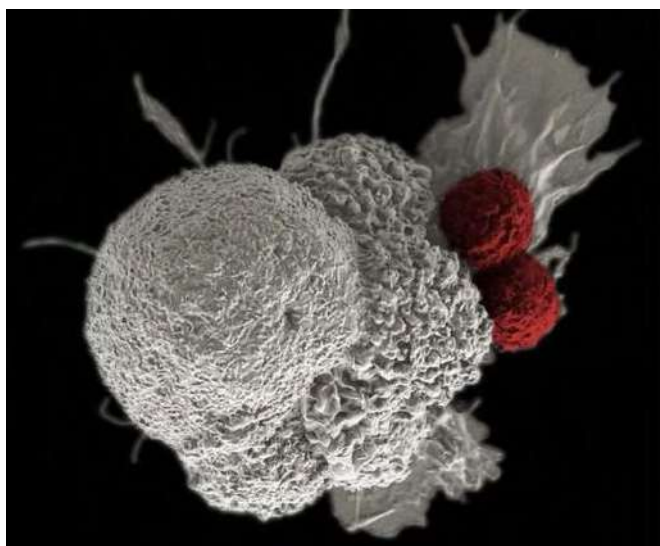


Figura 11. Imagen de célula cancerígena (blanca) y célula T (roja). En el futuro se prevé que las células T puedan ser modificadas empleando las técnicas CRISPR-Cas9 como estrategia contra el cáncer. Créditos: NIH Gallery. (Primer ensayo clínico humano con la técnica del CRISPR obtiene luz verde en E.E.U.U. [Artículo]. 2016) (82).

Los resultados de este ensayo mostraron una baja eficiencia en el tratamiento, aunque no se observaron reacciones adversas al mismo. A pesar de la buena noticia inicial que implicaba que este ensayo no generara respuestas adversas en los pacientes, la eficiencia del mismo no fue óptima: No todos los linfocitos suministrados se editaron correctamente ya que solo en un 45% de las células se inactivó *TRAC*, en un 15% *TRBC*, en un 20% *PDCD1* y solo en un 2-7% se insertó el gen receptor transgénico. En un primer momento solo dos de los tres pacientes mostraron estabilidad y en ambos hubo una reducción en los antígenos objetivo (80). Finalmente, el tercer paciente murió y los otros dos empeoraron por lo que fueron sometidos a terapia alternativa (83).

Independientemente de este desenlace, este ensayo estaba en Fase I, intentando corroborar la viabilidad del proyecto y si la infusión de los linfocitos T generaba efectos secundarios. Por lo tanto, es muy buena nueva el saber que esta terapia no tiene efectos adversos sobre el organismo y que perfeccionándola puede ser aplicable al tratamiento del cáncer.

Así, la tecnología del CRISPR- Cas9 se ha promocionado como una tecnología que proporciona información de la respuesta de los tumores a tratamientos, además de que puede ser utilizada para el diseño de células inmunes y virus para aplicaciones inmunoterapéuticas contra el cáncer. Ante una enfermedad compleja como el cáncer, la inmunoterapia ha surgido en los últimos años como una nueva técnica prometedora en el tratamiento frente a la quimioterapia o la radioterapia. Las terapias empleando virus oncolíticos también son sumamente prometedoras, ya que emplean virus que atacan exclusivamente a las células tumorales. La técnica del CRISPR-Cas9 puede ser empleada para optimizar el diseño de estos virus oncolíticos aumentando su selectividad ante el tumor (38). Un ejemplo es la eliminación del gen *ICP6* para seleccionar la replicación de las células que tengan inactivado el del gen supresor de tumores *p16INK4A*, siendo este una de las de-

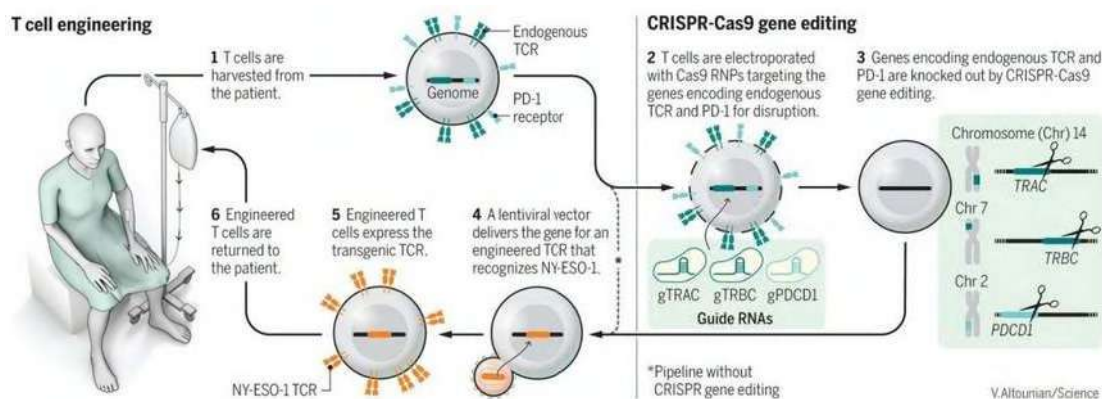


Figura 12. Representación del ensayo realizado por el grupo de la universidad de Pensilvania en 2006. (Montoliu, L. Seguridad de las herramientas CRISPR para futuros tratamientos contra el cáncer [Página web]. 2020) (83).

ficiencias más comunes en el cáncer (38). Otras aplicaciones que se puede llevar a cabo empleando del CRISPR-Cas9 que se ha planteado es la edición del epigenoma por modificación de las histonas y otras proteínas que intervienen en los procesos de metilación, inactivar o reprimir genes (38).

En cualquier caso, esta técnica se presenta como una oportunidad para avanzar en el campo de investigación del cáncer, aportando información clave en el diagnóstico de la enfermedad y en consecuencia en el tratamiento de la misma. Los ensayos clínicos que emplean esta técnica en tratamientos de inmunoterapia avanzan rápidamente, aunque aún es muy pronto para determinar cuál es la eficiencia real de estos procedimientos. En cualquier caso, la CRISPR-Cas9 ofrece una vista hacia el futuro de la investigación contra el cáncer, abriendo camino al desarrollo de nuevas terapias.

Bioinformática aplicada a la farmacogenética

Una de las aplicaciones de la bioinformática es el empleo de herramientas informáticas y nuevas tecnologías para intentar favorecer el desarrollo e implementación de la farmacogenética. La bioinformática permite generar grandes bases de datos donde se pueden almacenar los resultados genéticos de pacientes junto con la interpretación clínica de estos análisis.

En este punto se encuentran la mayor parte de las limitaciones del desarrollo de la farmacogenética, ya que la implementación de un sistema de información eficiente requiere de la superación de diversas barreras: La heterogeneidad genética en un mismo tumor, acceso limitado a nuevas terapias, criterios de elegibilidad de poblaciones en ensayos clínicos heterogéneos (es necesario validar estos ensayos en diferentes poblaciones), escasez de evidencias en la efectividad de determinados medicamentos, etc (36).

El aprovechamiento de la integración de la medicina clásica y las nuevas técnicas de investigación de la mano de nuevas tecnologías, se presenta como un recurso muy prometedor con el que alcanzar el desarrollo e implementación de la medicina personalizada como práctica clínica habitual. Para ello, es preciso el desarrollo de un registro electrónico seguro en el que los médicos puedan apoyarse para la toma de decisiones, reduciendo así la brecha existente entre la investigación y la práctica clínica, respetando cuestiones sociales y la privacidad de los pacientes (36).

Los médicos deben estar preparados para la interpretación de estos datos y su aplicación a la clínica para optimizar así la administración terapéutica en pacientes con cáncer, por lo que un enfoque bioinformático que permita el fácil acceso, solventaría la barrera actual en la implementación de la farmacogenética. Por otro lado, los centros oncológicos deben hacer un esfuerzo en comenzar a utilizar estas tecnologías para favorecer la difusión de las ventajas que ofrece.

Estas ideas parten de la iniciativa CancerlinQ desarrollada por la Sociedad Americana de Oncología Clínica, que consiste en un sistema que permite a los oncólogos proveerse de información clínica de sus pacientes para poder mejorar su atención. Integra en un mismo banco de datos, información de la investigación clínica y la atención al paciente, aportando hipótesis a los clínicos sobre el estado de salud del paciente y ofreciéndole herramientas de apoyo para la toma de decisiones y la determinación del pronóstico (15).

Farmacogenética en la actualidad

En los últimos años, el descubrimiento de variantes genéticas que pueden influir en la respuesta a fármacos ha aumentado, focalizándose especialmente en variantes de genes implicados en los procesos de ADME del fármaco (3), aunque también se han determinado genes implicados en la transformación de fármacos a sustancias tóxicas (5). Lo más común es que sean variaciones polimórficas de un solo nucleótido (3), lo que lleva a una diferente expresión de los genes. Esta información puede ser sumamente útil en el ámbito clínico, aunque es muy poco habitual la integración de esta en las prácticas habituales. Según las OMS, la disposición de estos datos puede ser sumamente útil en caso de que aporte suficiente información predictiva de confianza para ofrecer un tratamiento alternativo teniendo en cuenta el coste-beneficio del mismo (11). Para la implementación en la clínica, existen dos estrategias principales (11):

- *Modelo caso a caso:* Se realiza una prueba farmacogenética para determinar junto a otras variables (48) la prescripción de un tratamiento. Sin embargo, el tiempo necesario para el análisis e interpretación de este tipo de pruebas es largo, por lo que los resultados no estarían disponibles antes de iniciarse el tratamiento. A pesar de

que este tipo de modelo es menos rentable a largo plazo, es el que mayoritariamente se lleva a cabo en las instituciones que se plantean análisis farmacogenéticos, aunque sea una estrategia poco eficiente (11).

- *Modelo de genotipado anticipado*: La información genética de todos los pacientes está disponible desde el momento que ingresan en el sistema sanitario para su uso, antes de la prescripción de cualquier tratamiento (11).

En enero de 2015, el presidente de los E.E.U.U. Barack Obama describió una iniciativa enfocada a la medicina personalizada como “*un enfoque innovador para la prevención y el tratamiento de enfermedades que tiene en cuenta las diferencias individuales en los genes, entornos y estilos de vida de las personas*” (85). Aunque aún no se ha logrado este ambicioso proyecto de implementar la medicina personalizada como práctica clínica habitual, cada vez son más los estudios y los esfuerzos que están centrados en conocer las distintas variaciones genéticas y el efecto que determinados fármacos pueden ejercer en los diferentes pacientes. Aún quedan mucho camino por recorrer para que este campo sea aplicado y el sistema sanitario pueda beneficiarse de todas las ventajas que ofrece.

Centrándonos en el tratamiento del cáncer, es de gran importancia la implementación de la farmacogenética en la clínica habitual debido a la gran incidencia de esta enfermedad y la heterogeneidad de la misma. Los fallos terapéuticos en el tratamiento del cáncer sugieren muy mal pronóstico de la enfermedad. Los tratamientos habituales como la quimioterapia, están ligados a grandes toxicidades para las células sanas del organismo, por lo que es necesario prestar atención a que estas toxicidades no se vean incrementadas como consecuencia de alteraciones genéticas que modifiquen el metabolismo de los fármacos. La importancia de la farmacogenética se hace evidente en la aplicación del mejor tratamiento para los pacientes afectados por cáncer, ya que permite optimizar la estrategia farmacológica y evitar comorbilidades. El estudio de polimorfismos no solo ofrece predicciones sobre la respuesta al tratamiento, sino que además puede determinar el riesgo de un paciente de padecer una determinada patología. Se puede predecir con un determinado grado de certeza la probabilidad de padecer algún tipo de cáncer, convirtiendo esta disciplina en una potencial herramienta en el diagnóstico precoz para evitar el desarrollo de estadios metastásicos donde la lucha con la enfermedad es más complicada. *BRCA1* y *BRCA2* en el caso del cáncer de seno son muy buen ejemplo de biomarcadores positivos de la enfermedad. Además, que las variaciones genéticas no solo pueden producir toxicidad y fallo terapéutico, sino que también pueden producir respuestas exacerbadas, la interacción con una diana inapropiada o una respuesta inmune inadecuada (16). El incremento del número de biomarcadores identificados ha supuesto un gran avance en la correlación fenotipo-genotipo aunque aún hay que validar estas relaciones en diferentes poblaciones (11).

En esta breve reseña sobre la farmacogenética del cáncer, se pretende mostrar la importancia de la implementación de la farmacogenética en el tratamiento del cáncer, haciendo alusión a ejemplos de polimorfismos especialmente en el caso del cáncer de seno y en el cáncer colorrectal metastásico. Estos son dos tipos de cáncer con gran incidencia

en la sociedad y que originan gran cantidad de muertes anuales en todo el mundo. Al problema añadido de la heterogeneidad del comportamiento de la enfermedad, se encuentra en el metabolismo de los fármacos que se administran como tratamiento, que como se ha comentado previamente, a veces pueden derivar generando mayores problemas. Se deben controlar los efectos adversos derivados del tratamiento, toxicidades y sobretodo, controlar que el tratamiento que se administre sea eficaz, dado que un fallo terapéutico en este tipo de pacientes puede ser fatal. Todo esto, se puede gestionar con la aplicación de la medicina personalizada.

Es posible que en los próximos años las técnicas de secuenciación masivas sustituyan a las pruebas de identificación de un solo gen, debido al abaratamiento de estas. Además, la implementación de estas técnicas permitiría obtener un mapa genómico de los pacientes disponible en todo momento, eliminando el tiempo de espera para futuros análisis (36). En la actualidad la FDA mantiene una lista de biomarcadores farmacogenéticos para el etiquetado de medicamentos (48,86).

Un ejemplo de fármaco, aunque no implicado en el tratamiento del cáncer, que en la actualidad para su prescripción requiere de un previo análisis genético, es el eliglustat. Eliglustat es un fármaco empleado en un trastorno lisosómico, la enfermedad de Gaucher. Este trastorno es poco frecuente salvo en el caso de las poblaciones judías donde presenta una incidencia de 1/800 habitantes. Se ha determinado para metabolizadores lentos una dosis de 84 mg/día debido al riesgo de arritmias cardíacas, para metabolizadores extensos la dosis debe ser de 84 mg dos veces al día, mientras que los metabolizadores ultrarrápidos no deben ser tratados con este fármaco ya que no existen dosis seguras de administración.

De esta manera, mediante el previo análisis genético del gen *CYP2D6*, encargado del metabolismo de este fármaco, se puede determinar la velocidad de metabolización del paciente y administrar una dosis segura y eficaz del fármaco de manera personalizada (16).

Si este mismo procedimiento se aplicara al diagnóstico y tratamiento de cáncer, se podría disminuir de manera significativa la mortalidad de esta patología así como los fallos terapéuticos y las toxicidades derivadas de sus tratamientos.

Barreras en la farmacogenética

Existe un gran interés generalizado en comprender los mecanismos moleculares asociados a las distintas variantes genéticas y correlacionarlas con los tratamientos para que posteriormente se pueda administrar a los pacientes un tratamiento óptimo según las predicciones de los efectos de dicho tratamiento (4). Sin embargo, a pesar de parecer una estrategia prometedora, es necesaria la estipulación de recomendaciones en base a estudios clínicos para que puedan implementarse en los centros de salud. La ausencia de consenso, tanto entre instituciones y países conduce a este ambicioso objetivo por un largo camino que aún queda por allanar (11). La mayoría de los sanitarios no están formados para la interpretación de los resultados

de variantes poligénicas, por lo que se están desarrollando guías clínicas que recomiendan a los médicos internistas como interpretar los resultados de un análisis genético y poder así ajustar tratamientos (3). El Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica (CPIC) ha emitido documentos de orientación sobre la interpretación, así como El Grupo de Trabajo de Farmacogenética Holandesa y el Grupo de Trabajo de Evaluación de Aplicaciones Genómicas en la Práctica y Prevención. A pesar de estas recomendaciones sigue sin haber un consenso sobre cómo actuar, siendo muy heterogéneas las recomendaciones entre diferentes países e instituciones. Es importante estandarizar la información mediante la elaboración de guías clínicas que recomienden de manera unificada dosis y tratamientos.

En la actualidad existen 35 guías clínicas del CPIC creado en 2009, para facilitar la interpretación de datos farmacogenética (11). En 2011 el *Translational Pharmacogenetics Program* (TPP) del NIH *Pharmacogenomics Research Network* (PGRN) estableció iniciativa que se llevó a cabo en E.E.U.U. para implementar estrategias de tratamiento en base a información farmacogenética. En 2016, el *Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium* (U-PGx), comenzó el *Preemptive Pharmacogenomic Testing for Prevention of Adverse Drug Reactions Study* (PREPARE), un proyecto similar al anterior a nivel europeo para el genotipado preventivo, en el que entre los países participantes se encontraba España (11), aunque en este país la implementación de la farmacogenética aún es muy joven, sin existir especialistas en este sector.

Otra de las limitaciones para la adopción de la farmacogenética como técnica habitual es la falta de pruebas para determinar la efectividad de estos estudios, que además suponen un elevado coste y el beneficio que se reduce a las personas con metabolismo alterado (pacientes atípicos) (4). Muchas de las investigaciones sobre farmacogenética no han llegado a conclusiones claras como para implantar recomendaciones a nivel clínico, dado que los estudios se han realizado en un bajo número de pacientes (11). Así mismo, los estudios que determinan relaciones fenotipo-genotipo, pueden no ser igual de eficientes para todas las poblaciones (48), y si se pretende implantar la farmacogenética como metodología habitual se debe estipular un formato estandarizado para informar los resultados y así minimizar las variaciones intralaboratorias. Aunque se han identificado variantes de genes que alteran el normal metabolismo de algunos fármacos, como es el caso de *UGT1A1* y el irinotecán, estos estudios no han sido realizados para todas las poblaciones, por lo que los resultados obtenidos no se pueden extrapolar de manera generalizada. Se deben realizar estos estudios en otras poblaciones, ya que la gran variabilidad genética que existe entre las diferentes etnias podría determinar cambios tanto en la proporción de cada una de las variantes como en el tratamiento a administrar en estos pacientes. Por otro lado, son necesarios unos estudios que aseguren la eficiencia- coste de la implementación de este sistema. Hay que tener en cuenta que este factor varía en función de los sistemas sanitarios, pero que a medida que los análisis genéticos disminuyen su coste, es más rentable el empleo de estas técnicas que los gastos derivados de los efectos adversos (11).

En cuanto al empleo de la técnica CRISPR-Cas9 y su aplicación en la edición de células humanas somáticas en el tra-

tamiento de enfermedades, parece que hay un consenso a favor del empleo de esta técnica con fines terapéuticos entre la comunidad científica. Sin embargo, no recibe tantos apoyos si se habla de modificar células de la línea germinal, aunque afirman que será una prometedora técnica en el futuro una vez se hayan resuelto los problemas de seguridad y eficacia (35).

El desarrollo y mejora de las herramientas tecnológicas es un factor limitante en la implementación de la farmacogenética como práctica habitual. Es esencial el desarrollo de una base de datos que integre la información clínica y la información genética en un mismo sistema, estando disponible para los clínicos antes de administrar un tratamiento. Por otro lado, es necesario implantar una infraestructura para el análisis del genoma que permita abaratar los costes, aunque cada vez estas técnicas son más económicas haciéndolas rentables frente a las pérdidas económicas derivadas de las reacciones adversas (4). Además, las técnicas empleadas deben permitir disponer de los resultados en un periodo corto de tiempo, para que la información pueda ser empleada la prescripción.

En el caso concreto del cáncer, dada la gran variedad de mutaciones que pueden estar implicadas en el desarrollo de un proceso canceroso, el hecho de asociar una variante genética en concreto con un tipo de cáncer aún es un campo que debe ser ampliamente estudiado. Este es un factor relevante a tener en cuenta, ya que se suelen relacionar las variantes objeto de estudio de la farmacogenética con SNPs. Sin embargo existen otras muchas mutaciones de otro tipo (inserciones, aumento del número de copias, etc) que tienen aún más implicación en el desarrollo del cáncer, por lo que tampoco se debe descuidar el estudio de otros tipos de polimorfismos ya que tienen gran implicación en farmacogenética (48).

Debido a que el cáncer es una de las enfermedades con mayor tasa de mortalidad, el duelo psicológico al que se enfrentan las personas que lo padecen es enorme. Esto crea una controversia entorno al concepto del conocimiento sobre la predisposición. Existen muchos pacientes que no están preparados para enfrentarse a un estudio genético que le indique un elevado riesgo de padecer cáncer. El ser conocedor de esta información puede prevenir el desarrollo de la enfermedad, ya que las personas pueden cambiar hábitos de vida que disminuyan su riesgo. Sin embargo, es importante valorar el impacto psicológico que puede provocar en el paciente y asegurarse de que este dispone de un grupo de apoyo. Es de suma importancia concienciar a los pacientes sobre los beneficios de la farmacogenética para evitar el desarrollo de enfermedades, como en el caso del cáncer, hasta estadios metastásicos donde el tratamiento y duelo con la enfermedad es mucho más complicado, por lo que es necesaria la promoción de campañas que informen a la población de los beneficios de este sistema.

Los pacientes también presentan un rechazo a esta disciplina en relación a la protección de datos, el grado de confidencialidad del sistema, cuestiones éticas o la presión social por participar en pruebas farmacogenéticas (36). Las encuestas señalan que los pacientes consideran que la implementación de la farmacogenética es importante para el

desarrollo e innovación de la medicina actual, sin embargo, muy pocos participan en este tipo de pruebas por falta de conocimiento y de la evidencia de efectividad (36).

A pesar de las barreras pendientes que tiene la farmacogenética, debemos priorizar las ventajas que aporta este sistema y centrar los esfuerzos en minimizar las desventajas y mejorar el sistema para poder aplicar la medicina personalizada como estrategia habitual en la clínica del cáncer. Y a continuación cito una reflexión de Howard L. McLeod en la publicación de la ASCO de octubre de 2016: *"El genoma somático puede ayudar a los oncólogos a predecir el comportamiento del tumor de un paciente si no se trata (pronóstico) o se trata (predicción de eficacia), y el genoma de la línea germinal puede influir en el pronóstico y ayudar a evaluar el nivel de toxicidad relacionada con las drogas que el paciente probablemente experimentará" [...] "A medida que nuestros datos se enriquezcan, llegaremos al punto en el que podamos predecir todas las toxicidades graves de los medicamentos"* (48).

CONCLUSIONES

El desarrollo de la farmacogenética como disciplina tiene como objetivo final el implementar a nivel hospitalario un sistema de medicina personalizada que permita a los pacientes recibir el mejor tratamiento. Para ello, el análisis de polimorfismos aporta información clave que permite predecir las toxicidades, determinar las dosis óptimas de administración y determinar fallos terapéuticos.

Actualmente aún quedan muchas barreras a las que enfrentarse para que se comience a implantar los estudios en farmacogenética de manera habitual en la práctica clínica: Es necesario que exista un consenso entre diferentes instituciones, además de ser necesario una plataforma informática que integre información clínica y genética de manera que pueda estar disponible para los facultativos con carácter previo a la administración de un tratamiento. Así mismo, es necesaria mucha más investigación sobre la relación entre fármacos y los polimorfismos para poder establecer relaciones fenotipo-genotipo y entre diferentes poblaciones.

En el caso de la farmacogenética del cáncer, debido a la heterogeneidad y complejidad de esta enfermedad, es difícil determinar relaciones entre variantes genéticas y fármacos. Sin embargo, debido a la alta mortalidad de esta enfermedad y la gran toxicidad asociada a sus tratamientos, el análisis genético previo a la administración de un fármaco se convierte en una estrategia sumamente interesante para vencer la enfermedad de forma efectiva, en el menor tiempo y minimizando los efectos secundarios. El descubrimiento de gran cantidad de biomarcadores en los últimos años facilita las labores de diagnóstico precoz y evaluación del riesgo de padecer la enfermedad. El estudio de biomarcadores no solo permite estimar el riesgo de padecer la enfermedad, sino que, además, puede estimar el curso y agresividad de la misma, así como determinar la respuesta a un tratamiento en términos de eficacia y toxicidad.

Las técnicas de secuenciación pueden permitir la obtención de datos sobre el ADN de las células del paciente y del ADN del tumor, aportando información sobre la naturaleza del cáncer y sobre la respuesta al tratamiento. No solo es impor-

tante obtener información de las células cancerosas sino también del resto de tejidos de organismo, ya que van a estar expuestos al tratamiento del mismo modo, permitiendo así la integración de información sobre el paciente en busca de un sistema de medicina personalizada que pueda cubrir sus necesidades. Por otro lado, la técnica CRISPR-Cas9, la cual ha revolucionado la biología molecular, ha permitido llevar a cabo diversos ensayos clínicos en los que a pacientes con cáncer se le inyectan sus propias células editadas que interfieren en el proceso de desarrollo tumoral. Esta estrategia, ha aparecido como una prometedora terapia que tal vez en el futuro sea posible aplicar como tratamiento habitual contra el cáncer. Es importante mencionar, que para la total implementación de estos tratamientos en un marco de medicina personalizada es necesario el reconocimiento del fundamental papel que desempeña la bioinformática, gestionando los datos y aportando accesibilidad de información a los clínicos para facilitar su labor y optimizar así la metodología de implementación de la farmacogenética.

Es conveniente que tanto los clínicos como la población comiencen a ser conscientes de las múltiples ventajas de la farmacogenética para permitir que la medicina del futuro disponga de bases de datos con la información genética de cada paciente. De esta manera, se podrá ajustar un tratamiento óptimo según las características genéticas, favoreciendo también el desarrollo de nuevos fármacos que se ajusten a las necesidades de pacientes con determinados polimorfismos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Medicina y Melodía: William Osler: citas y aforismos [Internet]. [cited 2020 Jun 12]. Available from: <https://medymel.blogspot.com/2018/04/william-osler-citas-y-aforismos.html>
2. Hertz DL, Rae J. Pharmacogenetics of Cancer Drugs. *Annu Rev Med.* 2015; 66:65–81.
3. Kushner. Pharmacogenetics: Using Genetic Information to Guide Drug Therapy. *Physiol Behav.* 2017; 176(3):139–48.
4. Ruwali M. Pharmacogenetics and Cancer Treatment: Progress and Prospects. *Mol Med.* 2019; 1-14.
5. Drew L. The right drug for you. *Nature.* 2016; 357(8):S60–2.
6. Kushner. Translation in Data Mining to Advance Personalized Medicine for Health Equity. *Physiol Behav.* 2017; 176(3):139–48.
7. Priyanka R. Review on Gene Polymorphism. *J Pharmacol Toxicol Stud.* 2015; 3(1):45–51.
8. Olivera G, Sendra L, Herrero MJ, Puig C, Aliño SF. Colorectal cancer: Pharmacogenetics support for the correct drug prescription. *Pharmacogenomics.* 2019; 20(10):741–63.
9. Polimorfismos de nucleótido único (SNPs) | NHGRI [Internet]. [cited 2020 Jun 13]. Available from: <https://>

- www.genome.gov/es/genetics-glossary/Polimorfismos-de-nucleotido-único
10. McMahon K, Paciorkowski AR, Walters-Sen LC, Milunsky JM, Bassuk A, Darbro B, et al. Neurogenetics in the Genome Era [Internet]. Sixth Edit. Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice: Sixth Edition. Elsevier Inc.; 2017. 257–267 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-37101-8.00034-5>
 11. Dapia I, Lapunzina P (dir.); Borobia, AM (dir). La farmacogenética como herramienta de la medicina personalizada: desarrollo de estrategias para su implementación en la práctica clínica e identificación de nuevas asociaciones [tesis doctoral en Internet]. [Madrid]: Universidad Autónoma de Madrid. 2019 [cited 2020 Jun 10]. Available from: https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/687419/dapia_garcia_irene.pdf?sequence=1.
 12. Kuschner. Drug Metabolism in Preclinical Drug Development: A Survey of the Discovery Process, Toxicology, and Computational Tools. *Physiol Behav.* 2017; 176(3):139–48.
 13. Principios básicos de farmacología [Internet]. 2015. [Cited 2020 Jun 10]. Available from: <https://www.eupati.eu/es/estudios-no-clinicos/principios-basicos-de-farmacologia/#Farmacocinetica>.
 14. Haage, P. Forensic Toxicological Aspects of Tramadol: Focus on Enantioselective Drug Disposition and Pharmacogenetics. Linköping: Linköping University; 2018.
 15. Aliaga EM. Informe farmacogenético en el tratamiento de cáncer de mama con tamoxifeno. Aspectos médico-legales [tesis doctoral en internet]. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid; 2019 [Cited 2020 Jun 10]. Available from: <https://eprints.ucm.es/50899/1/T40804.pdf>.
 16. Daly AK. Pharmacogenetics: A general review on progress to date. *Br Med Bull.* 2017; 124(1):65–79.
 17. Relling M V., Klein TE. CPIC: Clinical pharmacogenetics implementation consortium of the pharmacogenomics research network. Vol. 89, *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2011. p. 464–7.
 18. Parra D, Hidalgo A (dir), Parra J (dir). Optimización farmacocinética y farmacodinámica de los antimicrobianos como pilar en el tratamiento de las infecciones bacterianas por bacterias multirresistentes [tesis doctoral en Internet]. [Oviedo]: Universidad de Oviedo, 2015 [Cited 2020 Jun 10]. Available from: http://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/10651/50389/1/TD_DiegoParraRuiz.pdf
 19. Almazroo OA, Miah MK, Venkataramanan R. Drug Metabolism in the Liver. *Clin Liver Dis.* 2017; 21(1):1–20.
 20. Zhang Z, Tang W. Drug metabolism in drug discovery and development. *Acta Pharm Sin B [Internet].* 2018; 8(5):721–32.
 21. Rajasekhar KK. Drug metabolism. In: *Chemical Drug Design.* Walter de Gruyter GmbH; 2016. p. 107–63.
 22. Castell, J. V. El Metabolismo De Fármacos, Generación De Metabolitos Reactivos Y Su Papel En El Origen De Las Reacciones Inmunológicas a Fármacos. *UvEs [Internet].* 95–123. Available from: http://www.uv.es/jcastell/Metabolismo_de_farmacos.pdf
 23. Eugenomic - ¿Qué significan los diferentes fenotipos? [Internet]. [cited 2020 Jun 13]. Available from: https://www.eugenomic.com/es/home/ayuda/gnomic/significado_fenotipos.html
 24. Quiñones L, Roco Á, Cayún JP, Escalante P, Miranda C, Varela N, et al. Farmacogenómica como herramienta fundamental para la medicina personalizada: Aplicaciones en la práctica clínica. *Rev Med Chil.* 2017; 145(4):483–500.
 25. Chandrasekaran B, Abed SN, Al-Attraqchi O, Kuche K, Tekade RK. Computer- Aided Prediction of Pharmacokinetic (ADMET) Properties [Internet]. Vol. 2, *Dosage Form Design Parameters.* Elsevier Inc.; 2018. 731–755 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-814421-3.00021-X>
 26. Morales-Pérez M, García-Milian AJ. Papel de la superfamilia ABC en la resistencia farmacológica. *Horiz Sanit.* 2017;16(2):93.
 27. Zhang YK, Wang YJ, Gupta P, Chen ZS. Multidrug Resistance Proteins (MRPs) and Cancer Therapy. *AAPS J.* 2015;17(4):802–12.
 28. Interacciones fármaco-receptor-Farmacología clínica - Manual MSD versión para profesionales [Internet]. [cited 2020 Jun 13]. Available from: <https://www.msd-manuals.com/es-es/professional/farmacologia-clinica/farmacodinamica/interacciones-farmaco-receptor>
 29. Hossain MA, Siddique MAB, Zafar Auniq R Bin. Pharmacogenetics: Focus on Breast Cancer Treatment. *J Neoplasm.* 2017;02(02):3–5.
 30. García Peña CM, Menéndez AB, Román GB, Cervera MF, Díaz MC, Trujillo LW, et al. Assessment of the oral acute toxicity and the antimicrobial activity of an oily mixture from shark's liver of Cuba. *Rev Cuba Farm.* 2010; 21;44(3):374–80.
 31. Jovicic N, Babic T, Dragicevic S, Nestorovic B, Nikolic A. ADRB2 gene polymorphisms and salbutamol responsiveness in Serbian children with asthma. *Balk J Med Genet.* 2018; 21(1):33–8.
 32. Toro Herrera J, Alvarado B, Martínez Cruz L. Frecuencia del polimorfismo inserción/deleción del gen ECA (enzima convertidora de angiotensina) e identificación de factores de riesgo cardiovascular en población de San Luis Potosí. *Rev Biomédica.* 2015; 26(3):1.
 33. Kansu B, Lang D. Genetic polymorphisms as predictive markers for statin therapy: a route to improved cardiovascular patient outcomes? *Biosci Horizons Int J Student Res.* 2017; 10:1–8.
 34. Mathur S, Sutton J. Personalized medicine could transform healthcare (Review). *Biomed Reports.* 2017; 7(1):3–5.

35. Armsby AJ, Bombard Y, Garrison NA, Halpern-Felsher BL, Ormond KE. Attitudes of Members of Genetics Professional Societies Toward Human Gene Editing. *Cris J*. 2019; 2(5):331–9.
36. Patel JN. Cancer pharmacogenomics, challenges in implementation, and patient- focused perspectives. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2016; 9:65–77.
37. What Is Cancer? - National Cancer Institute [Internet]. [cited 2020 Jun 13]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
38. Martínez-Lage M, Puig-Serra P, Menéndez P, Torres-Ruiz R, Rodríguez-Perales S. CRISPR/Cas9 for cancer therapy: Hopes and challenges. *Biomedicines*. 2018; 6(4):1–13.
39. Lu DY, Lu TR, Xu B, Ding J. Pharmacogenetics of cancer therapy: Breakthroughs from beyond? *Futur Sci OA*. 2015;1(4).
40. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2020 Hombres. *Soc Española Oncol Médica*. 2020; 36.
41. Farreras-Rozman. *Medicina Interna. Metabolismo y nutrición*. Endocrinología - 17th Edition [Internet]. [cited 2020 Jun 14]. Available from: <https://www.elsevier.com/books/farreras-rozman-medicina-interna-metabolismo-y-nutricion-endocrinologia/9788490225950>
42. Hassanpour SH, Dehghani M. Review of cancer from perspective of molecular. *J Cancer Res Pract [Internet]*. 2017;4(4):127–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrpr.2017.07.001>
43. Lucas MJ, Martín-Aragón, M. (dir) . Estrés y acontecimientos vitales en mujeres con cáncer de mama [Tesis doctoral en Internet]. [Elche]: Universidad Miguel Hernández; 2017 [Cited 2020 Jun 10]. Available from: <http://dspace.umh.es/bitstream/11000/4455/1/Tesis%20Lucas%20Cort%3%A9s%2C%20Mar%3%ADa%20Jos%3%A9.pdf>
44. ¿Cuáles son Proto-Oncogenes? [Internet]. [cited 2020 Jun 14]. Available from: [https://www.news-medical.net/life-sciences/What-are-Proto-Oncogenes-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/life-sciences/What-are-Proto-Oncogenes-(Spanish).aspx)
45. Alonso A, Conejero R, Balmaña J, Mendizabal E, Blanco I, Brunet J. Bases del cáncer hereditario. *Cáncer Hered* 2ª ed. 2010;
46. Understanding Cancer - NIH Curriculum Supplement Series - NCBI Bookshelf [Internet]. [cited 2020 Jun 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20362/>
47. ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla? - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [cited 2020 Jun 14]. Available from: <https://seom.org/107-Información al Público - Patologías/ique-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>
48. Padh H. Pharmacogenetics and cancer management. *J Cancer Metastasis Treat*. 2018; 4(9):52.
49. El Miedany Y. MABS: targeted therapy tailored to the patient's need. *Br J Nurs*. 2015; 24(16):S4–13.
50. Ariza Márquez YV, Briceño Balcázar I, Ancizar Aristizábal F. Tratamiento de cáncer de seno y farmacogenética. *Rev Colomb Biotechnol*. 2016; 18(1).
51. Jeibouei S, Akbari ME, Kalbasi A, Aref AR, Ajoudanian M, Rezvani A, et al. Personalized medicine in breast cancer: Pharmacogenomics approaches. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2019; 12:59–73.
52. Annotation of CPIC Guideline for capecitabine and DPYD [Internet]. [cited 2020 Jun 14]. Available from: <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166109594>
53. Goetz MP, Sangkuhl K, Guchelaar HJ, Schwab M, Province M, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and Tamoxifen Therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(5):770–7.
54. Ab Mutalib NS, Md Yusof NF, Abdul SN, Jamal R. Pharmacogenomics DNA biomarkers in colorectal cancer: Current update. *Front Pharmacol*. 2017; 8:1–8.
55. Colomer R, Aranda-López I, Albanell J, García-Caballero T, Ciruelos E, López- García M, et al. Biomarkers in breast cancer: A consensus statement by the Spanish Society of Medical Oncology and the Spanish Society of Pathology. *Clin Transl Oncol*. 2018; 20(7):815–26.
56. BRAF in colorectal cancer: ESMO Biomarker Factsheet [Internet]. [cited 2020 Jun 14]. Available from: <https://oncologypro.esmo.org/education-library/factsheets-on-biomarkers/brf-in-colorectal-cancer>
57. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet [Internet]*. 2019; 394(10207):1467–80. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32319-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32319-0)
58. Chen S, Hua L, Feng C, Mo Q, Wei M, Shen Y, et al. Correlation between UGT1A1 gene polymorphism and irinotecan chemotherapy in metastatic colorectal cancer: A study from Guangxi Zhuang. *BMC Gastroenterol*. 2020; 20(1):1–13.
59. Miele E, Abballe L, Spinelli GP, Besharat ZM, Catanzaro G, Chiacchiarini M, et al. BRAF mutant colorectal cancer: ErbB2 expression levels as predictive factor for the response to combined BRAF/ErbB inhibitors. *BMC Cancer*. 2020; 20(1):1– 10.
60. Wang B, Walsh SJ, Saif MW. Pancytopenia and Severe Gastrointestinal Toxicities Associated with 5-Fluorouracil in a Patient with Thymidylate Synthase (TYMS) Polymorphism. *Cureus*. 2016; 8(9):1–6.
61. Balboa-Beltrán E, Duran G, Lamas MJ, Carracedo A, Barros F. Long Survival and Severe Toxicity under 5-Fluorouracil-Based Therapy in a Patient with Colorectal Cancer Who Harbors a Germline Codon-Stop Mutation in TYMS. *Mayo Clin Proc [Internet]*. 2015; 90(9):1298–303.

62. García-González X, Cortejoso L, García MI, García-Alfonso P, Robles L, Grávalos C, González-haba E, Marta P, Sanjurjo M, López-Fernández LA. Variants in CDA and ABCB1 are predictors of capecitabine-related adverse reactions in colorectal cancer. *Oncotarget* 2015;6(8):6422–30.
63. Lam SW, Guchelaar HJ. *Cancer Treat Rev* 2016 (in press). 2016;2016.
64. Síndrome mano-pie o eritrodisestesia palmoplantar | Cancer.Net [Internet]. [cited 2020 Jun 14]. Available from: <https://www.cancer.net/es/asimilación-con-cáncer/efectos-físicos-emocionales-y-sociales-del-cáncer/manejo-de-los-efectos-secundarios-físicos/síndrome-mano-pie-o-eritrodisestesia-palmoplantar>
65. OncoLink Team. Síndrome de mano-pie. [Internet]. [Cited 2020 Jun 10]; Available from: <https://es.oncolink.org/tratamiento-del-cancer/quimioterapia/efectos-secundarios/síndrome-de-mano>.
66. López-Cortés A, Paz-y-Miño C, Guerrero S, Jaramillo-Koupermann G, León Cáceres Á, Intriago-Baldeón DP, et al. Pharmacogenomics, biomarker network, and allele frequencies in colorectal cancer. *Pharmacogenomics J*. 2020;20(1):136–58.
67. Listado de proyectos - Fundación Ramón Areces [Internet]. [cited 2020 Jun 15]. Available from: <https://www.fundacionareces.es/fundacionareces/es/becas-y-ayudas/proyectos-de-investigacion/listado-de-proyectos/farmacogenetica-en-cancer-colorrectal.html?idAmbito=1>
68. Lou Y, Wang Q, Zheng J, Hu H, Liu L, Hong D, et al. Possible Pathways of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome. *Chem Res Toxicol*. 2016; 29(10):1591–601.
69. Takano M, Sugiyama T. UGT1A1 polymorphisms in cancer: Impact on irinotecan treatment. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2017;10:61–8.
70. irinotecan - Clinical Guideline Annotations [Internet]. [cited 2020 Jun 15]. Available from: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA450085/guidelineAnnotation/PA166104951>
71. Cui W, Li F, Yuan Q, Chen G, Chen C, Yu B. Role of VEGFA gene polymorphisms in colorectal cancer patients who treated with bevacizumab. *Oncotarget*. 2017; 8(62):105472–8.
72. Santo GF do E, Galera BB, Duarte EC, Chen ES, Azis L, Damazo AS, et al. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor polymorphisms in colorectal cancer patients. *World J Gastrointest Oncol*. 2017; 9(2):78–86.
73. Maeda H, Hazama S, Iwamoto S, Oba K, Tsunedomi R, Okayama N, et al. Association between polymorphisms in EGFR and tumor response during cetuximab and oxaliplatin-based combination therapy in metastatic colorectal cancer: Analysis of data from two clinical trials. *Oncol Lett*. 2019;18(5):4555–62.
74. Kirchner T, Jung A, Folwaczny M, Yang D. Predictive for Cetuximab Efficacy in Colorectal Cancer. 2016; 14(10):2374–81.
75. Serebriiskii IG, Connelly C, Frampton G, Newberg J, Cooke M, Miller V, et al. Comprehensive characterization of RAS mutations in colon and rectal cancers in old and young patients. *Nat Commun*. 2019; 10(1):1–12.
76. RAS in Colorectal Cancer: ESMO Biomarker Factsheet [Internet]. [cited 2020 Jun 15]. Available from: <https://oncologypro.esmo.org/education-library/factsheets-on-biomarkers/ras-in-colorectal-cancer>
77. Ducreux M, Chamseddine A, Laurent-Puig P, Smolenschi C, Hollebecque A, Dartigues P, et al. Molecular targeted therapy of BRAF-mutant colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2019; 11:1–15.
78. David Cyranoski. CRISPR gene editing tested in a person. *Nature*. 2016; 539:479.
79. Prueban por primera vez en un humano la técnica de edición de genes CRISPR - Scientific American - Español [Internet]. [cited 2020 Jun 15]. Available from: <https://www.scientificamerican.com/espanol/noticias/prueban-por-primera-vez-en-un-humano-la-tecnica-de-edicion-de-genes-crispr/>
80. Stadtmauer EA, Fraietta JA, Davis MM, Cohen AD, Weber KL, Lancaster E, et al. CRISPR-engineered T cells in patients with refractory cancer. *Science* (80-). 2020 Feb 28;367(6481).
81. Castillo A. *Colombia Médica*. 2016; 47:178–80.
82. Primer ensayo clínico humano con la técnica CRISPR obtiene la luz verde en EE.UU. - Scientific American - Español [Internet]. [cited 2020 Jun 15]. Available from: <https://www.scientificamerican.com/espanol/noticias/primer-ensayo-clinico-humano-con-la-tecnica-crispr-obtiene-la-luz-verde-en-ee-uu/>
83. Seguridad de las herramientas CRISPR para futuros tratamientos contra el cáncer - Gen-Ética [Internet]. [cited 2020 Jun 15]. Available from: <https://montoliu.naukas.com/2020/02/09/seguridad-de-las-herramientas-crispr-para-futuros-tratamientos-contra-el-cancer/>
84. CRISPR supera su primera gran prueba contra el cáncer y se convierte en la gran esperanza para reforzar las terapias inmunológicas [Internet]. [cited 2020 Jun 15]. Available from: <https://www.xataka.com/medicina-y-salud/crispr-supera-su-primera-gran-prueba-cancer-se-convierte-gran-esperanza-para-reforzar-terapias-inmunologicas>
85. The Role of Pharmacogenetics in Precision Medicine [Internet]. [cited 2020 Jun 15]. Available from: <https://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2016/july2016/the-role-of-pharmacogenetics-in-precision-medicine>
86. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling [Internet]. [Cited 2020 Jun 10]. Available from: <https://www.fda.gov/media/124784/download>

ANEXO I

Tabla 7. Enzimas de fase I y II con sus principales variantes alélicas. (Quiñones L, Roco A, Cayán JP, Escalante P, Miranda C, Varela N, et al. Farmacogenómica como herramienta fundamental para la medicina personalizada: Aplicaciones en la práctica clínica [Artículo de revisión]. 2017) (24).

Enzimas	Variante***	Cambio génico*	Rs	Actividad enzimática****	Frecuencias alélicas (%)**					Fármacos metabolizados	
					AMR	AFR	EUR	EAS	SAS		
CYP2C9	CYP2C9 *1	Ref.	-	Normal						Warfarina	
	CYP2C9 *2	c.430C>T	rs1799853	Disminuida	10	1	12	0	3	Fenitoína	
	CYP2C9 *3	c.1075A>C	rs1057910	Disminuida	4	0	7	3	11	AINES	
	CYP2C9*4	T>C	rs56165452	Disminuida	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	Acenocumarol	
	CYP2C9 *5	c.1080C>G	rs28371686	Disminuida	0	2	0	0	0	Celecoxib	
	CYP2C9*8	c.449G>A	rs7900194	Disminuida	0	5	0	0	0		
CYP2C19	CYP2C19 *1	Ref.	-	Normal						Clopidogrel	
	CYP2C19 *2	c.681G>A	rs4244285	Disminuida	11	17	15	31	36	Voriconazol	
	CYP2C19 *3	c.636G>A	rs4986893	Disminuida	0	0	0	6	1	Citalopram	
	CYP2C19 *4	c.1A>G	rs28399504	Disminuida	0	0	0	0	0	Lansoprazol	
	CYP2C19 *5	c.1297C>T	rs56337013	Disminuida	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	Escitalopram	
	CYP2C19 *6	c.395G>A	rs72552267	Disminuida	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	Ácido Acetilsalicílico	
	CYP2C19 *8	c.358T>C	rs41291556	Disminuida	0	0	0	0	0	Sertralina	
	CYP2C19 *17	n.932-13158C>A, (alelo A) n.932-13158C>T (alelo T)	rs12248560	Aumentada	12	24	22	1	14	Amitriptilina Clomipramina Omeprazol Rabeprozol Clobazam Trimipramina Imipramina	
	CYP2D6	CYP2D6 *1	Ref.	-	Normal						Ondansetron
		CYP2D6 *1xN	Duplicación	-	Aumentada	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	Nortriptilina
CYP2D6*2		G>A	rs116947	Normal	33	55	34	14	36	Codeína	
		C>G	rs1135840	Normal	52	32	45	30	47	Tramadol	
CYP2D6 *2xN		Duplicación	-	Aumentada	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	Paroxetina	
CYP2D6 *3		delT	rs35742686	Ninguna	1	0	2	0	0	Tamoxifeno	
CYP2D6 *4		C>T	rs3892097	Ninguna	13	6	19	0	11	Fluvoxamina	
		C>G	rs1135840	Ninguna	52	32	45	30	47	Flecainida	
		G>A	rs1065852	Ninguna	15	11	20	57	16	Oxicodona	
CYP2D6 *5		Delección	-	Ninguna	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	Doxepina	
CYP2D6 *6		delA	rs5030655	Ninguna	0	0	2	0	0	Tolteradina	
CYP2D6 *10		G>A	rs1065852	Disminuida	15	11	20	57	16	Mirtazapina	
		C>G	rs1135840	Disminuida	52	32	45	30	47	Propafenona	
CYP2D6 *17		G>A	rs28371706	Disminuida	1	22	0	0	0	Venlafaxina	
	G>A	rs16947	Disminuida	33	55	34	14	36	Trimipramina		
	C>G	rs1135840	Disminuida	52	32	45	30	47	Clomipramina		
CYP2D6 *41	G>A	rs16947	Disminuida	33	55	34	14	36	Imipramina		
	C>T	rs28371725	Disminuida	6	2	9	4	12	Desipramina		
	C>G	rs1135840	Disminuida	52	32	45	30	47	Risperidona Atomoxetina Amitriptilina		
CYP3A5	CYP3A5 *1A	Ref.	-	Normal						Tacrolimus	
	CYP3A5 *3A	T>C	rs776746	Ninguna	20	82	6	29	33	Ciclosporina	
	CYP3A5 *3A	G>A	rs15524	Ninguna	19	69	6	30	34	Sirolimus	
	CYP3A5 *6	C>T	rs10264272	Ninguna	2	15	0	0	0	Atazanavir	
	CYP3A5 *7	InsA	rs41303343	Ninguna	0	12	0	0	0		
CYP4F2	CYP4F2*3	C>T	rs2108622	N.D.	24	8	29	21	41	Warfarina Fenprocumon Acenocumarol	
CYP3A4	CYP3A4 *1	Ref.	-	Normal						Tacrolimus	
	CYP3A4 *1G	C>T	rs2242480	N.D.	39	85	8	27	37		
	CYP3A4*1B	C>T	rs2740574	Disminuida	89	23	97	100	96		
CYP2B6	CYP2B6 *1	T>C	rs2279345	N.D.	20	22	38	31	21	Efavirenz	
	CYP2B6 *6	G>A, G>T	rs3745274	N.D.	37	37	24	22	38	Nevirapina	
	CYP2B6*18	T>C	rs28399499	N.D.	1	8	0	0	0	Metadona	
	-	C>T	rs4803419	N.D.	35	8	32	44	34		
UGT1A1	*1	[TA]6	Ref.	Normal						Atazanavir	
	*28	[TA]7	rs8175347	Disminuida	42-56	42-56	26-31	9-16	9-16	Ritonavir	
	*80	C>T	rs887829	Disminuida	38	49	30	13	44	SN-38	
	*6	G>A	rs4148323	Disminuida	1	0	1	14	2	Irinotecan	
UGT2B15	*2	C>A	rs1902023	N.D.	39	40	51	42	54	Oxacepam	
UGT1A9	*22	delT	rs3832043	N.D.	50	54	60	43	69	SN-38	
UGT1A4	*38	T>G	rs2011425	N.D.	10	8	9	21	22	Lamotrigina	
TPMT	*1	Ref.	-	Normal						Azatioprina	
	*2	C>G	rs1800462	Ninguna	1	0	1	0	0	Mercaptopurina	
	*3A	T>C	rs1142345	Ninguna	6	7	3	2	2	Análogos de purina	
		C>T	rs1800460	Ninguna	4	0	3	0	0	Tioguanina	
	*3B	C>T	rs1800450	Ninguna	22	1	14	15	15		
	*3C	T>C	rs1142345	Ninguna	6	7	3	2	2		
	*4	C>T	rs1800584	Ninguna	N.D	N.D.	N.D	N.D.	N.D.		
COMT	-	G>A	rs4680	-----	38	28	50	28	44	Nicotina	
VKORC1	*2	G>A	rs9923231	N.D.	41	5	39	88	15	Warfarina	
		C>T	rs9934438	N.D.	41	5	39	88	15	Acenocumarol	
		A>G	rs2359612	N.D.	57	82	61	12	85	Fenprocumon	
	*3	G>A	rs7294	N.D.	40	45	37	11	76		
	*4	G>A	rs17708472	N.D.	14	3	23	0	9		
	-	C>A	rs61742245	N.D.	0	0	0	0	0		
	-	A>C	rs2884737	N.D.	18	1	26	0	7		
	-	C>G	rs8050894	N.D.	44	26	40	88	15		

ANEXO II

Tabla 8. Transportadores de fármacos y sus variantes alélicas. (Quiñones L, Roco Á, Cayún JP, Escalante P, Miranda C, Varela N, et al. Farmacogenómica como herramienta fundamental para la medicina personalizada: Aplicaciones en la práctica clínica [Artículo de revisión]. 2017) (24).

Transportador	Variante*	Cambio génico	Rs	Frecuencias alélicas (%)**					Fármacos transportados
				AMR	AFR	EUR	EAS	SAS	
ABCB1	N.D	A>T, A>G	rs1045642	43	15	52	40	57	Digoxina Nevirapina Metotrexato Ondansetrón Fentanilo Metadona Morfina Opioides Oxicodona Tramadol Simvastatina Ondansetrón
	N.D	A>T, A>C	rs2032582	A:37 T:6	A:2 T:0	A:41 T:2	A:40 T:13	A:59 T:5	
ABCC4	N.D	C>T	rs1751034	25	27	19	22	10	Tenofovir
ABCG2	N.D	G>T	rs2231142	14	1	9	29	10	Rosuvastatina
SLCO1B1	N.D	G>A	rs4149015	4	1	6	13	4	Inhibidores de HMG CoA reductasa
	*1B	A>G	rs2306283	53	18	60	24	45	
	*15	A>G	rs2306283	53	18	60	24	45	
		T>C	rs4149056	13	1	16	12	4	
SLC47A2	N.D	G>A	rs12943590	32	18	27	45	40	Metformina
SLC6A4	N.D	Alelo S (forma corta HTTLPR)	-	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	Escitalopram Citalopram
		Alelo L (forma larga HTTLPR)	-	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	