



PharmaTyping[®] Onco Cisplatino

Farmacogenética del Cisplatino

El cisplatino es un fármaco antineoplásico empleado en el tratamiento de sarcomas, algunos carcinomas (por ejemplo, cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de ovario), linfomas y en el tumor de células germinales.

El cisplatino inhibe la síntesis de ADN uniéndose a las purinas y produciendo enlaces cruzados (**crosslinking**) dentro y entre las cadenas de ADN. Esto provoca la parada del ciclo de división celular y la muerte celular, y, en consecuencia, la inhibición del crecimiento tumoral.

Aunque los mecanismos no están del todo claros, una disminución de la actividad de la enzima tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) puede reducir la inactivación de los enlaces cisplatino-purinas. Esto da lugar a un aumento del **crosslinking** del cisplatino al ADN y, en consecuencia, aumenta la toxicidad y la probabilidad de efectos secundarios graves al tratamiento con este fármaco.

El cisplatino puede provocar problemas de audición graves, especialmente en niños. Y, en algunos casos, la pérdida de audición puede ser permanente.

Aprox. el 90% de los pacientes tienen una actividad normal de la enzima TPMT, un 10% una actividad intermedia y un 0.3% una actividad baja o nula.

De este modo, y de acuerdo con el grado de actividad enzimática, se puede clasificar a la población en riesgo leve, moderado o grave de desarrollar efectos adversos a la administración de dosis estándares de cisplatino.

Farmacogenética del cisplatino

La Farmacogenética estudia cómo las diferencias genéticas entre individuos influyen en la distinta respuesta a los fármacos, determinando su efectividad y toxicidad.

El gen que codifica para la enzima TPMT se localiza en el brazo corto del cromosoma 6, en la región 6p22.3, y determinadas variantes en el mismo se asocian a una reducción de la actividad enzimática. Estas mutaciones en el gen TPMT son responsables de la respuesta variable al tratamiento con cisplatino y a un porcentaje significativo de las reacciones adversas graves a este fármaco.

Perfil genético PharmaTyping Onco Cisplatino

El perfil genético **PharmaTyping Onco Cisplatino** estudia las principales variantes alélicas del gen TPMT con relevancia clínica conocida. Estas mutaciones son responsables, en conjunto, de más del 95% de la reducción de la actividad de la enzima TPMT.

Las variantes alélicas analizadas son:

Alelos	Mutación	Efecto en el producto del gen	Efecto de la mutación sobre la
TPMT*2	c.238G>A	p.Ala80Pro	Inactiva
TPMT*3A	c.460G>A y c.719A>G	p.Ala154Thr y p.Tyr240Cys	Inactiva
TPMT*3B	c.460G>A	p.Ala154Thr	Inactiva
TPMT*3C	c.719A>G	p.Tyr240Cys	Inactiva

Los individuos que no presentan ninguna de estas variantes se consideran portadores de un genotipo salvaje (**wild type**) y, por tanto, presentan una actividad enzimática normal.

Las personas con dos alelos variantes (genotipo homocigoto o heterocigoto compuesto) tienen poca o ninguna actividad de la enzima TPMT, mientras que aquellas personas con sólo un alelo variante (genotipo heterocigoto) tienen una actividad de la enzima TPMT intermedia. Por el contrario, las personas con dos alelos normales o de tipo salvaje – TPMT*1 (genotipo homocigoto TPMT*1) tienen una actividad enzimática normal.

El alelo mutante más prevalente es el TPMT*3A. Y se estima que un 9% de la población española es heterocigota para alguna de estas variantes y un 1.4% es homocigota o heterocigota compuesta.

Indicaciones

El perfil **PharmaTyping Onco Cisplatino** está indicado en todos aquellos niños con tumores sólidos que vayan a seguir un tratamiento con cisplatino, antes de iniciar dicho tratamiento.

El objetivo del análisis es identificar aquellos pacientes con una disminución de la actividad de la enzima TPMT y una probabilidad incrementada de desarrollar efectos secundarios graves y ototoxicidad al tratamiento con cisplatino.

Requisitos

Muestra: Saliva (kit Bode DNA Collector) o sangre total con EDTA.

Documentación: Hoja de solicitud y Consentimiento Informado imprescindibles.

