



PharmaTyping® Onco Irinotecan

Farmacogenética del Irinotecan

El irinotecan es un análogo de la camptotecina, fármaco aprobado para el tratamiento del cáncer colorrectal en estado avanzado, y también para los tumores de pulmón, cerebro y mama.

El irinotecan y su metabolito activo, el SN-38, actúan inhibiendo la topoisomerasa I, una enzima celular que mantiene la estructura topográfica del ADN durante la translación, la transcripción y la mitosis. Por tanto, la inhibición de la topoisomerasa I provoca la parada del ciclo celular, evitando el crecimiento tumoral.

El SN-38, el principal metabolito activo del irinotecan y el más tóxico, se inactiva por acción de la enzima UDP-glucuronosiltransferasa (UGT1A1) para formar el SN-38G, el cual se elimina a través de la bilis. La disminución de la actividad de la enzima UGT1A1 comporta una disminución de la inactivación del SN-38, la cual se asocia a un riesgo incrementado de toxicidad.

El tratamiento con irinotecan se asocia a importantes efectos adversos, como diarrea severa (grados 3/4) y neutropenia, en un 20-35% de los pacientes.

Farmacogenética del irinotecan

La eficacia y toxicidad de los medicamentos depende en gran parte de los genes y de las variaciones genéticas entre individuos. La Farmacogenética estudia cómo las diferencias genéticas entre individuos influyen en la distinta respuesta a los fármacos.

Se ha descrito una variante genética en el elemento TATA del promotor del gen UGT1A1, la cual puede producir una disminución de la expresión del gen UGT1A1 y, por consiguiente, de la síntesis proteica (la enzima UGT1A1). La disminución de los niveles de la enzima UGT1A1 puede producir la acumulación del metabolito activo SN-38, y, en consecuencia, los efectos adversos y toxicidad asociados al tratamiento con irinotecan.

Esta variante genética consiste en una repetición polimórfica TA en la región 5' del promotor. Esta región variable puede constar de cinco, seis, siete u ocho repeticiones TA. El aumento del número de repeticiones TA puede reducir la eficacia de la transcripción génica y ocasionar concentraciones más bajas de la enzima UGT1A1, lo que conduce a la acumulación del SN-38.

En el año 2005, la FDA (**Food and Drug Administration** de Estados Unidos) aprobó la inclusión del test farmacogenético UGT1A1 en el prospecto del irinotecan.

Recientemente se ha actualizado la información farmacogenética del mismo, para incluir tanto a los pacientes homocigotos como heterocigotos para la variante alélica del gen UGT1A1.

Perfil genético PharmaTyping Onco Irinotecan

El perfil genético **PharmaTyping Onco Irinotecan** estudia las principales variantes alélicas del gen UGT1A1 con relevancia clínica conocida. Las variantes alélicas analizadas son:

Alelos	Mutación	Efecto en el producto del gen
UGT1A1*1	Repeticiones 6/6	Correcta expresión del gen
UGT1A1*2 8	Repeticiones 7/7	Expresión del gen disminuida

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.

El número común de repeticiones es de seis – (TA)6, el cual también se conoce como alelo UGT1A1*1.

Se sabe que la presencia de siete repeticiones TA – (TA)7, también conocido como alelo UGT1A1*28, causa una reducción de la actividad transcripcional del gen, con la consiguiente reducción en las concentraciones de la enzima UGT1A1.

Aproximadamente el 10% de la población presenta el alelo UGT1A1*28 en homocigosis (*28/*28).

Indicaciones

El perfil **PharmaTyping Onco Irinotecan** está indicado en todos aquellos pacientes que vayan a seguir un tratamiento con irinotecan, antes de iniciar dicho tratamiento.

El objetivo del análisis es identificar aquellos pacientes con una probabilidad incrementada de desarrollar efectos secundarios graves y toxicidad al tratamiento con irinotecan. Ello permitirá ajustar la dosis o incluso la suspensión del tratamiento.

Requisitos

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

Documentación: Hoja de solicitud y Consentimiento Informado imprescindibles.