



# PharmaTyping® Onco Metotrexato

## Farmacogenética del Metotrexato

El metotrexato, también conocido por las siglas MTX, es un fármaco usado en el tratamiento del cáncer y enfermedades autoinmunes. Actualmente es medicamento de primera línea para el tratamiento de algunas enfermedades neoplásicas como la leucemia linfoblástica aguda.

El metotrexato es un antimetabolito estructuralmente análogo al ácido fólico, que posee actividad antiproliferativa e inmunosupresora impidiendo la formación de tetrahidrofolato necesario para la síntesis de ácidos nucleicos. Otra enzima importante es la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) encargada del mantenimiento de la concentración de folato intracelular. La ausencia de folato activo conduce a la acumulación de homocisteína en el plasma.

Determinadas variantes en el gen de la MTHFR están asociadas con la reducción de función de la enzima, contribuyendo de forma decisiva a la toxicidad frente al tratamiento con metotrexato. Los pacientes con baja actividad endógena de MTHFR tienen mayor riesgo de padecer toxicidad por MTX.

Los efectos adversos de la terapia con metotrexato pueden incluir cardiovasculares, neurológicos, dermatológicos, hematológicos, hepáticos, y síntomas gastrointestinales.

### Farmacogenética del Metotrexato

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

La principal enzima implicada en la toxicidad del metotrexato es la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). El gen de la MTHFR se encuentra en el cromosoma 1 (1p36.3).

Determinadas variantes (C677T y A1298C) en el gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) han sido asociadas a un aumento del riesgo de toxicidad del paciente frente al metotrexato.

### Base científica: genes y variantes genéticas analizadas:

Este test genético estudia las principales variantes alélicas del gen MTHFR que en conjunto representan más del 95% de reducción de la actividad.

Alelos	Mutación	Efecto en el producto del gen	Efecto de la mutación sobre la enzima
C677T	c.677C>T	p. Ala222Val	Parcialmente activa
A1298C	c.1298A>C	p. Glu429Ala	Parcialmente activa

Tanto los pacientes homocigotos para C677T y A1298C, como el estado heterocigoto compuesto (C677T/A1298C) poseen una relevancia clínica importante:

Los pacientes homocigotos para C677T tienen alrededor del 30 por ciento de la actividad normal de la enzima MTHFR. Los pacientes heterocigotos para C677T tienen aproximadamente el 60 por ciento de la actividad normal.

Los genotipos homocigotos c.1298A>C están asociados con disminución de la actividad enzimática y requerimientos de dosis más bajas de metotrexato.

Los genotipos heterocigotos compuestos (c.677C>T / c.1298A>C) están asociados con un aumento de los niveles de homocisteína en plasma y la intolerancia a metotrexato, mientras que los pacientes heterocigotos simples para C677T o A1298C presentan una disminución de la actividad de la enzima, pero no se ha detectado correlación con la intolerancia a metotrexato.

### Indicaciones

Esta prueba puede ayudar a predecir la toxicidad frente al tratamiento con metotrexato. Puede ser más útil para los pacientes que inician la terapia o los que han experimentado toxicidad frente al tratamiento con metotrexato. La prueba es poco probable que sea útil para las personas que toman metotrexato sin incidentes.

### Resultados

La asociación entre las variantes de la MTHFR y la toxicidad de metotrexato permite ajustar la dosis y la limitación/la suspensión del tratamiento en los individuos afectados.

### Limitaciones

No se detectan mutaciones en otros genes y factores no genéticos que pueden afectar a la sensibilidad al fármaco. Este test no determinará haplotipos. Los errores diagnósticos raros pueden ocurrir debido a mutaciones en el sitio de unión del "primer".

### Muestra

**Muestra:** Saliva recogida en un kit específico o sangre total en EDTA.

**Documentación:** Consentimiento informado específico.