



PharmaTyping[®] Onco Tiopurinas

Farmacogenética de las tiopurinas

Las tiopurinas son fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de la leucemia (leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mielógena crónica) y de las enfermedades autoinmunes (enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoidea, esclerosis múltiple y lupus eritematoso sistémico, entre otras).

El grupo de las tiopurinas está formado por un amplio número de fármacos, entre los que destacan: la azatioprina (AZA), la 6-mercaptopurina (6-MP) y la 6-tioguanina (6-TG). Todos ellos son ejemplos de antimetabolitos análogos de las purinas, las cuales son precursores fundamentales en la síntesis de ADN y ARN. Dado que tanto el ADN como el ARN son esenciales para la división y el crecimiento celular, el efecto de las tiopurinas provoca la muerte celular y, por lo tanto, la inhibición del crecimiento tumoral.

Los compuestos de tiopurina se convierten en metabolitos inactivos por medio de la enzima tiopurina S-metiltransferasa (TPMT). En consecuencia, la reducción o déficit de actividad de la enzima TPMT ocasiona efectos secundarios graves y toxicidad al tratamiento con tiopurinas. Entre estos efectos adversos cabe destacar la mielosupresión (leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia). La mielosupresión se manifiesta con: fatiga, vértigos, palidez (especialmente en los labios y en los lechos ungueales), taquicardia, fiebre, escalofríos, signos de infección, diarrea, sarpullidos, etc.

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.

Farmacogenética de las tiopurinas

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

Se han descrito variantes genéticas en el gen que codifica para la enzima TPMT que dan lugar a enzimas inactivas o parcialmente activas. Estas mutaciones en el gen TPMT son responsables de la respuesta variable al tratamiento con tiopurinas y a un porcentaje significativo de las reacciones adversas graves a estos fármacos.

Perfil genético PharmaTyping Onco Tiopurinas

El perfil genético **PharmaTyping Onco Tiopurinas** 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 enzima
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.

Indicaciones

El perfil **PharmaTyping Onco Tiopurinas** está indicado en todos aquellos pacientes que vayan a seguir un tratamiento con tiopurinas (mercaptopurina, azatioprina y tioguanina), 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 toxicidad al tratamiento con tiopurinas.

Requisitos

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

Documentación: Hoja de solicitud y Consentimiento Informado imprescindibles.