



Genetics for people

»» Test de
Farmacogenética
ONCOLOGÍA



My Pharma

ONCO

COMPATIBILIDAD FARMACOLÓGICA

A continuación, se muestra su compatibilidad genética para cada uno de los fármacos analizados en el test.

En la tabla su compatibilidad farmacológica se representa mediante un círculo con tres posibles colores:

- ✔ verde: El paciente no presenta ninguna variante genética problemática para ese medicamento.
- ✘ amarillo: El paciente presenta al menos una variante genética problemática con nivel de evidencia 2.
- ✘ rojo: El paciente presenta al menos una variante genética problemática con nivel de evidencia 1.

✔	1. Azatioprina	✘	13. Irinotecán
✔	2. Capecitabina	✔	14. Mercaptopurina
✘	3. Carboplatino	✘	15. Metotrexato
✔	4. Cetuximab	✘	16. Ondansetrón
✘	5. Ciclofosfamida	✘	17. Oxaliplatino
✘	6. Cisplatino	✘	18. Paclitaxel
✔	7. Doxorrubicina = Adriamicina	✔	19. Panitumumab
✘	8. Erlotinib	✔	20. Rituximab
✘	9. Etopósido	✘	21. Tamoxifeno
✔	10. Fentanilo, metadona, morfina, opiáceos, oxicodona y tramadol	✔	22. Tegafur
✘	11. Fluorouracilo	✔	23. Tioguanina
✘	12. Gefitinib	✔	24. Trastuzumab
		✔	25. Vincristina

Todos los resultados se basan en la clasificación de los niveles de evidencia de **PharmGKB**, a excepción de los SNPs rs887829 para el fármaco Irinotecán y rs116855232 para el fármaco Tioguanina, cuyas recomendaciones proceden de la Agencia Europea del Medicamento (EMA, European Medicines Agency), la Administración de Alimentos y Medicamentos americana (FDA, US Food and Drug Administration), la Agencia de Servicios Médicos y Farmacéuticos de Japón (PMDA, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) y los servicios sanitarios canadienses (HCSC, Health Canada).

Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB) es la mayor base de datos *online* de acceso público, formada por un consorcio de expertos en farmacogenómica y farmacogenética responsable de la recopilación, selección, incorporación y difusión de todo el conocimiento relacionado con el impacto de la variación genética humana en la respuesta a los medicamentos.

PharmGKB está financiada por el Instituto Nacional de la Salud (NIH) y el Instituto Nacional de Ciencias Médicas Generales (NIGMS) de los Estados Unidos, y es un miembro de la sociedad de Investigación de Farmacogenómica del NIH (PGRN).

PharmGKB fué fundada por la Universidad de Stanford en el año 2000.

RESULTADOS FARMACOGENÉTICOS Y RECOMENDACIONES

En la siguiente tabla se muestran todos los medicamentos incluidos en el test, las variantes de un solo nucleótido (SNP) de cada gen que interactúan con los medicamentos, los posibles genotipos de cada SNP (normal y de riesgo), y el genotipo del paciente para cada SNP.

Se incluye, además, la columna "Nivel de evidencia" en la que se indica el nivel de evidencia para la combinación medicamento – variante genética, (1A, 1B, 2A, 2B) procedente de Pharmacogenomics Knowledge Base PharmGKB, las Agencias reguladoras del medicamento (FDA, EMA) y Consorcios internacionales de farmacogenética (CPIC, DPWG principalmente), así como el parámetro que está afectado: [E]Eficacia, [D]Dosis, [T]Toxicidad, [ME]Metabolismo y [PK]Farmacocinética.

Finalmente, se incluyen las recomendaciones específicas elaboradas a partir de las recomendaciones presentes en la base de datos de PharmGKB, en aquellos SNPs en los que se presenta una afectación.

Como información adicional, se incluye el nivel máximo de relevancia para el SNP o gen, que se incluye en la Hoja de Información de Medicamentos (DL) según la Agencia del Medicamento Americana (FDA) o la Agencia del Medicamento Europea (EMA), las dos principales agencias reguladoras de medicamentos de EE. UU. y Europa, respectivamente.

Finalmente, la columna Otra información ("Info") refleja si hay indicaciones en este medicamento. Considerando las categorías: "Prueba genética obligatoria o recomendada" (T), "Prueba farmacogenética manejable" (A) y "Prueba farmacogenética informativa" (I).

En el caso de que el paciente presente una variante asociada a un riesgo naranja o rojo, se recomienda un cambio o revisión del tratamiento a criterio del clínico.

Riesgo Medicamento

Gen	SNP	Genotipos posibles		Resultado	Observaciones	Nivel de evidencia	Info.
		Normal	Riesgo				

✓ 1. Azatioprina

NUDT15	rs116855232	CC	CT, TT	CC ✓	-	1A: D,T	Sí/T
	rs1800462	CC	CG, GG	CC ✓	-	1A: D,T	Sí/I
	rs1800584	CC	CT, TT	CC ✓	-	1A: D,T	Sí/I
TPMT	rs1800460	CC	CT, TT	CC ✓	-	1A: D,T	Sí/I
	rs1142345	TT	TC, CC	TT ✓	-	1A: D,T	Sí/I

✓ 2. Capecitabina

UMPS	rs1801019	GG, GC	CC	GG ✓	-	2B: T	Sí/A
DPYD	rs3918290	CC	CT, TT	CC ✓	-	1A: Pk,T	Sí/A
	rs55886062	AA	AC, CC	AA ✓	-	1A: T	Sí/A
	rs67376798	TT	TA, AA	TT ✓	-	1A: Pk,T	Sí/A
	rs75017182	GG	GC, CC	GG ✓	-	1A: T,ADR	Sí/A

Riesgo Medicamento

Gen	SNP	Genotipos posibles		Resultado	Observaciones	Nivel de evidencia	Info.
		Normal	Riesgo				
✗ 3. Carboplatino							
ERCC1	rs11615	GG	AG, AA	AG ✗	Riesgo moderado de ineficacia y toxicidad	2B: E,T	-/T
	rs3212986	AA	CA, CC	CA ✗	Riesgo moderado de toxicidad	2B: T	-/I
GSTP1	rs1695	GG	AG, AA	AA ✗	Riesgo moderado de toxicidad	2A: T	-/I
MTHFR	rs1801133	AA	GA, GG	GA ✗	Riesgo moderado de ineficacia	2A: E	-/I
XRCC1	rs25487	CC	TC, TT	TC ✗	Riesgo moderado de ineficacia	2B: E	-/I
NQO1	rs1800566	GG	GA, AA	GG ✓	-	2A: E	-/I

✓ 4. Cetuximab

KRAS	rs112445441	AC,CC,CT	AA,TT,GG,GT	CC ✓	-	2B: D	-/T
------	-------------	----------	-------------	------	---	-------	-----

✗ 5. Ciclofosfamida

SOD2	rs4880	AA	AG, GG	AG ✗	Riesgo moderado de ineficacia	2B: E	-/I
GSTP1	rs1695	AA, AG	GG	AA ✓	-	2A: E, T	-/I
TP53	rs1042522	CC	GC, GG	GC ✗	Riesgo moderado de ineficacia y toxicidad	2B: E,T	-/I

✗ 6. Cisplatino

ERCC1	rs11615	GG	AG,AA	AG ✗	Riesgo moderado de ineficacia y toxicidad	2B: E,T	Si/I
	rs3212986	AA	CA, CC	CA ✗	Riesgo moderado de toxicidad	2B: T	Si/I
GSTP1	rs1695	GG	AG, AA	AA ✗	Riesgo moderado de toxicidad	2A: T	Si/I
XPC	rs2228001	TT	GT, GG	TT ✓	-	1B: T	Si/I
XRCC1	rs25487	CC	TC, TT	TC ✗	Riesgo moderado de ineficacia	2B: E	Si/I
NQO1	rs1800566	GG	GA, AA	GG ✓	-	2A: E	Si/I
TP53	rs1042522	CC	GC, GG	GC ✗	Riesgo moderado de ineficacia y toxicidad	2B: E,T	Si/I

✓ 7. Doxorubicina=Adriamicina

NQO1	rs1800566	GG	GA, AA	GG ✓	-	2A: E	Si/I
------	-----------	----	--------	------	---	-------	------

Riesgo Medicamento

Gen	SNP	Genotipos posibles		Resultado	Observaciones	Nivel de evidencia	Info.
		Normal	Riesgo				

8. Erlotinib

EGFR	rs121434568	GG, TG	TT	TT	Alto riesgo de ineficacia en pacientes con mutación somática activadora	1B: E	-/T
------	-------------	--------	----	----	---	-------	-----

9. Etopósido

DYNC2H11	rs716274	AA	AG, GG	AG	Riesgo moderado de toxicidad	2B: T	-/I
----------	----------	----	--------	----	------------------------------	-------	-----

10. Fentanilo, metadona, morfina, opiáceos, oxicodona y tramadol

ABCB1	rs1045642	AA, AG	GG	AG	-	2B: D,E	-
-------	-----------	--------	----	----	---	---------	---

11. Fluorouracilo

TP53	rs1042522	CC	GC, GG	GC	Riesgo moderado de ineficacia y toxicidad	2B: E,T	Sí/A
GSTP1	rs1695	AG, GG	AA	AA	Riesgo moderado de ineficacia	2B: E,T	Sí/A
UMPS	rs1801019	GG, GC	CC	GG	-	2B: T	Sí/A
DPYD	rs3918290	CC	CT, TT	CC	-	1A: Pk,T	Sí/A
	rs55886062	AA	AC,CC	AA	-	1A: T	Sí/A
	rs67376798	TT	TA, AA	TT	-	1A: Pk,T	Sí/A
	rs75017182	GG	GC, CC	GG	-	-	Sí/A

12. Gefitinib

EGFR	rs121434568	GG, TG	TT	TT	Alto riesgo de ineficacia en pacientes con mutación somática activadora	1B: E	-/T
------	-------------	--------	----	----	---	-------	-----






13. Irinotecán

UGT1A1	rs887829	CC	CT, TT	TT	Para el genotipo TT: Dosis \geq 240mg/m ² están contraindicadas; dosis = 180-230mg/m ² deben reducirse x0,7 en el primer ciclo	-	Sí/A	
	rs4148323	GG	GA, AA	GG		-	2A	Sí/A
	SEMA3C	rs7779029	TT	TC, CC		TT	-	2B: T






Riesgo Medicamento

Gen	SNP	Genotipos posibles		Resultado	Observaciones	Nivel de evidencia	Info.
		Normal	Riesgo				


14. Mercaptopurina

NUDT15	rs116855232	CC	CT, TT	CC 	-	1A: D,T	Sí/T
	rs1800462	CC	CG, GG	CC 	-	1A: D,T	Sí/I
	rs1800584	CC	CT, TT	CC 	-	1A: D,T	Sí/I
TPMT	rs1800460	CC	CT, TT	CC 	-	1A: D,T	Sí/I
	rs1142345	TT	TC, CC	TT 	-	1A: D,T	Sí/I







15. Metotrexato

ABCB1	rs1045642	GG	AG, AA	AG 	Riesgo moderado de toxicidad	2A: T	-/I
SLCO1B1	rs11045879	CC	TC, TT	TC 	Riesgo moderado de toxicidad	2A: T	-/I
MTHFR	rs1801133	GG	GA, AA	GA 	Considerar reducir la dosis	2A: D,E,T	-/I
MTRR	rs1801394	AA	AG, GG	AG 	Riesgo moderado de toxicidad	2B: T	-/I
ATIC	rs4673993	CC, TC	TT	TC 	-	2B: E	-/I


16. Ondansetrón

ABCB1	rs1045642	AA	AG, GG	AG 	Riesgo moderado de ineficacia	2A: T	Sí/ I
-------	-----------	----	--------	--	-------------------------------	-------	-------























17. Oxaliplatino

ERCC1	rs11615	GG	AG,AA	AG 	Riesgo moderado de ineficacia y toxicidad	2B: E,T	-/I
	rs3212986	AA	CA, CC	CA 	Riesgo moderado de toxicidad	2B: T	-/I
GSTP1	rs1695	GG	AG, AA	AA 	Riesgo moderado de toxicidad	2A: T	-/I
XRCC1	rs25487	CC	TC, TT	TC 	Riesgo moderado de ineficacia	2B: E	-/I
NQO1	rs1800566	GG	GA, AA	GG 	-	2A: E	-/I


18. Paclitaxel

TP53	rs1042522	CC	GC, GG	GC 	Riesgo moderado de ineficacia y toxicidad	2B: E,T	-/I
------	-----------	----	--------	--	---	---------	-----

Riesgo **Medicamento**

Gen	SNP	Genotipos posibles		Resultado	Observaciones	Nivel de evidencia	Info.
		Normal	Riesgo				
	19. Panitumumab						
KRAS	rs112445441	AC, CC, CT	AA, TT, GG, GT	CC 	-	2B: D	-/T
	20. Rituximab						
FCGR2A	rs1801274	AA	AG,GG	AA 	-	2B: E	-/I
	21. Tamoxifeno						
CYP2D6	rs3892097	TT,CT,CC		CC 	Riesgo moderado de toxicidad	2A: E,T	Sí/T
	22. Tegafur						
UMPS	rs1801019	GG, GC	CC	GG 	-	2B: T	-/I
	rs3918290	CC	CT, TT	CC 	-	1A: Pk,T	Sí/I
DPYD	rs55886062	AA	AC,CC	AA 	-	1A: T	Sí/I
	rs67376798	TT	TA, AA	TT 	-	1A: Pk,T	Sí/I
	23. Tioguanina						
NUDT15	rs116855232	CC	CT,TT	CC 	-	1A: D,T	Sí/T
	rs1800462	CC	CG, GG	CC 	-	1A: D,T	Sí/T
	rs1800584	CC	CT, TT	CC 	-	1A: D,T	Sí/T
TPMT	rs1800460	CC	CT,TT	CC 	-	1A: D,T	Sí/T
	rs1142345	TT	TC, CC	TT 	-	1A: D,T	Sí/T
	24. Trastuzumab						
FCGR2A	rs1801274	AA	AG,GG	AA 	-	2B: E	-/T
	25. Vincristina						
CEP72	rs924607	CC, CT	TT	CC 	-	2B: T	-/I

CONSIDERACIONES

La farmacogenética estudia la influencia de la genética humana sobre la actividad de un fármaco, su transporte y su metabolismo. Permite que medicamentos específicos puedan ser destinados a grupos de pacientes clasificados en función de su genética, lo que se conoce como **Medicina Personaliza**.

MyPharmaOnco es un test farmacogenético que evalúa la compatibilidad farmacológica de **25** fármacos con el genotipo del paciente. Las variantes genéticas incluidas en este estudio son polimorfismos de un único nucleótido (SNP).

El principal objetivo de la línea MyPharma es proporcionar una herramienta con elevado valor clínico y de fácil manejo e interpretación para el especialista médico. Para ello, el diseño de los SNPs y fármacos incluidos en el test se ha realizado pensando siempre en su utilidad y validez clínica. Por ello, el test incluye aquellos SNPs con mayor nivel de evidencia científica disponibles hasta la fecha para cada uno de los genes diana.

Los resultados del test MyPharma deben servir como herramienta a tener en consideración para la toma de decisiones terapéuticas personalizadas. La respuesta a los fármacos se ve afectada por otros factores como son los tratamientos concomitantes con otros fármacos, las enfermedades, los hábitos tóxicos, la edad, el sexo, etc.

La decisión final sobre el tratamiento para cada paciente debe corresponder siempre al médico prescriptor en base a una evaluación completa del paciente.

TECNOLOGÍA

La tecnología de **DNA Microarray** consiste en una superficie sólida con reacciones microscópicas (microreacciones) o chip de ADN, en los que se fijan sondas moleculares para detectar la presencia de moléculas de ADN diana. La hibridación sonda-diana suele detectarse y cuantificarse mediante la medición en las muestras, de la intensidad de una determinada fluorescencia proporcionada por la sonda molecular. Este tipo de tecnología permite la detección de miles de fragmentos específicos de ADN presentes en una muestra de ADN. Por otro lado, la especificidad en cuanto al reconocimiento de secuencias de ADN es muy alta, ya que se puede detectar el intercambio de un solo nucleótido (resolución de una sola base) utilizando sondas cortas de oligonucleótidos (20-25 nucleótidos). A consecuencia de esto, la tecnología de DNA Microarray también ha evolucionado para aplicarse como técnica de secuenciación de ADN para genotipar varios cientos de miles de variantes de un solo nucleótido (SNVs) en genes diana localizados a lo largo de todo el genoma (*Whole Genome DNA Microarray*).

La construcción del Chip *Bead Chip Infinium Global Screening Array* (GSA) se llevó a cabo en colaboración con un consorcio de expertos y la selección de SNVs, se ha utilizado información de bases de datos científicas de reconocido prestigio como gnomAD, NHGRI-EBI-GWAS Catalog, ClinVar, MHC-HLA-KIR y PharmGKB. El GSA permite el análisis de > 600.000 SNVs que cubren variantes de interés (*hot spots*) a lo largo de todo el genoma, con impacto en un amplio rango de rasgos genéticos con implicaciones fisiológicas y fisiopatológicas. Además, permite la customización por parte de los usuarios para incorporar *Ad Hoc* 50.000-100.000 variantes de interés.

CALIDAD

El laboratorio de análisis cuenta con procedimientos estándar y eficaces para proteger contra los problemas técnicos y operativos. Sin embargo, los resultados pueden verse alterados debido a problemas con la toma de muestra (contaminación) y etiquetado (identificación), retraso en la recepción de la muestra en el laboratorio (integridad), entre otros problemas. Esto podría conducir a la nulidad de los resultados del test. En tales casos, se solicitaría al paciente la repetición de todo el proceso para la realización del test.

Como ocurre con todas las pruebas de análisis clínico, hay una pequeña posibilidad de que el laboratorio pueda reportar información inexacta. Si existiera sospecha de un error sobre el genotipo detectado se podría solicitar un análisis de verificación.

LIMITACIONES

Los resultados del test farmacogenético deben ser utilizados como una herramienta más dentro de un amplio abanico de factores a tener en consideración para la toma de decisiones terapéuticas.

La respuesta a los fármacos se ve afectada por otros factores como son los tratamientos concomitantes con otros fármacos, las enfermedades, los hábitos tóxicos, la edad, el sexo, etc. Las decisiones sobre el tratamiento se realizarán según criterio del médico responsable.

