



METOTREXATO (MTX) Y POLIMORFISMOS GENÉTICOS C677T Y A1298C DEL ENZIMA METILENTETRAHIDROFOLATOREDUCTASA (MTHFR)

Pérez Lasala, B; Wandosell Jurado, C; Ruiz Trujillo, L; Loeches Jiménez, P; Parra Cid, T; De Miguel Llorente, D

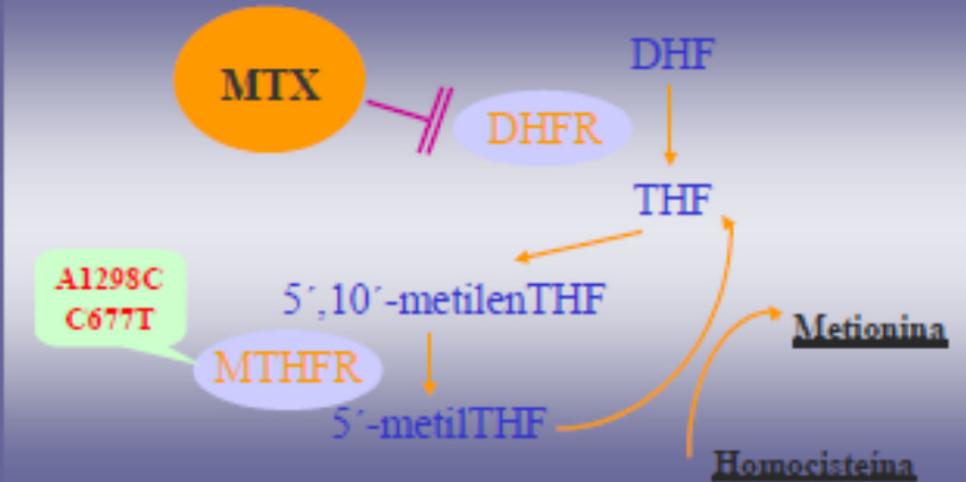
Introducción

La Farmacogenética es una herramienta imprescindible para la implementación de terapias individualizadas, ya que determinados polimorfismos (SNPs) condicionan el metabolismo de fármacos como el Metotrexato (MTX).

MTX es un antimetabolito de la familia de los folatos que inhibe competitivamente a la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR). La concentración intracelular de folatos, parece influir en la actividad/toxicidad del MTX. Mutaciones del enzima metilén tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) afectan a la funcionalidad de la DHFR y por lo tanto modifican la concentración sérica de folatos.

Objetivos

Analizar la asociación entre los polimorfismos A1289C y C677T del gen de la MTHFR y la eliminación y toxicidad del MTX en terapias administradas a pacientes hematológicos.



Material y métodos

Se evaluaron 67 ciclos administrados a 17 sujetos, 5 con LLA, 11 con LNH y 1 con mieloma. Los pacientes fueron tratados según protocolos estandarizados. Las concentraciones de MTX se determinaron en un Dimension RXL a las 12h, 36h y 60h post-infusión del fármaco, y se continuó cada 24h hasta que los niveles fueron indetectables.

Se utilizó como criterio de eliminación retardada: niveles de MTX $\geq 1.0\mu\text{M}$ a las 36h o MTX $\geq 0.2\mu\text{M}$ a las 60h. Se valoró toxicidad hepática mediante seguimiento de niveles de ALT determinados en un Dimension RXL, considerándose ésta para valores ≥ 200 U/L. Se extrajo DNA empleando el kit UltraClean™ DNA BloodSpin. Las mutaciones A1298C y C677T de MTHFR se determinaron por discriminación alélica con cebadores y sondas fluorescentes diseñados por AB y mediante PCR Real Time en un ABIPrism7000 empleando "condiciones universales de amplificación".

Resultados

GENOTIPAJE DEL ENZIMA MTHFR RESPECTO A LAS MUTACIONES C677T/A1298C

	NSD/NSD	HETE/NSD	NSD/HETE	HETE/HETE	HOMO/NSD	NSD/HOMO
NORMAL	1 stick	1 stick	4 sticks	2 sticks	1 line	1 line
RETARDADO	1 stick	1 stick	2 sticks	3 sticks	1 stick	1 stick

RITMO DE ELIMINACIÓN DEL MTX

- El RR de presentar eliminación retardada fue de 2.2 para sujetos heterocigotos mixtos u homocigotos para alguna de las mutaciones respecto al resto de genotipos de la MTHFR.
- El RR de presentar ALT ≥ 200 fue de 2.1 para aquellos que eran homocigotos para alguna de las mutaciones o heterocigotos mixtos respecto a los pacientes sin mutaciones o con heterocigosis para alguna de ellas.
- El RR calculado para hepatotoxicidad en eliminadores lentos fue de 1.3 respecto a los que cumplían criterios de eliminación normal

Conclusiones

Existe asociación entre las características genotípicas de los pacientes (en relación a las mutaciones C677T y A1298C del gen MTHFR) y su respuesta a la terapia con MTX en términos de ritmo de eliminación y toxicidad hepática.

Sugerimos que se lleve a cabo el genotipaje de estas mutaciones con el fin de identificar sujetos con riesgo incrementado de toxicidad tras administración de esta terapia.

