



# Gastroenterología y Hepatología



<https://www.elsevier.es/gastroenterologia>

## 61 - IMPACTO DE LAS MUTACIONES EN LOS GENES TPMT Y NUDT15 Y SU RELACIÓN CON LA TOXICIDAD A LOS DERIVADOS DE TIOGUANINAS

I. Alonso Abreu<sup>1</sup>, L. Cantarelli<sup>2</sup>, I. Mourani Padrón<sup>3</sup>, M. Carrillo Palau<sup>1</sup>, S. García Gil<sup>2</sup>, R. Ramos Díaz<sup>3</sup>, F. Gutiérrez Nicolás<sup>2</sup>, L. Ramos López<sup>1</sup>, G.J. Nazco Casariego<sup>2</sup> y M. Hernández Guerra de Aguilar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, Tenerife. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, Tenerife. <sup>3</sup>Fundación Canaria de Investigación Sanitaria, Tenerife.

### Resumen

**Introducción:** El objetivo final de cualquier plan farmacoterapéutico es adaptar los tratamientos a aquellas condiciones que permitan lograr una máxima eficacia infringiendo la mínima toxicidad. La azatioprina (AZA) y la 6-mercaptopurina (6-MCP) se han asociado a ciertas mutaciones en el gen TPMT que favorecen la aparición de toxicidad; fenotipo-riesgo intermedio: heterocigoto (HT): \*1/\*2, \*1/\*3A, \*1/\*3B, \*1/\*3C y \*1/\*4; fenotipo-alto riesgo: homocigoto mutado (HM): \*2/\*3A, \*3A/\*3A, \*3C/\*3A, \*3C/\*4, \*3C/\*2 y \*3A/\*4. Individuos con dos alelos no funcionales en TPMT presentan riesgo de toxicidad hematológica grave. Los pacientes con formas heterocigotas, únicamente un 30-60% toleran dosis plenas de fármaco. Sin embargo, solo un 20% de los casos de leucopenia pueden ser explicados por estas mutaciones, observándose en una gran parte de los pacientes con leucopenia un genotipo *wild-type* (WT) para TPMT. Así pues, recientemente se han publicado datos que sugieren que estos pacientes presentan mutaciones en el gen que codifica NUDT-15, que podrían ser responsables de la aparición de dicha toxicidad.

**Objetivos:** Analizar la correlación que existe entre polipormorfismos del gen TPMT y del gen NUDT15, y la toxicidad por AZA y 6-MCP en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

**Métodos:** Estudio descriptivo unicéntrico, de pacientes con diagnóstico de EII tratados desde el año 2005 hasta la actualidad con AZA y 6-MCP, identificando los que desarrollaron toxicidad a los fármacos (leucopenia y/o aplasia). Se identificaron polimorfismos rs2842934, rs2842934, rs1800460, rs1800584 y rs1142345 del gen TPMT y rs116855232, rs147390019, rs554405994 y rs186364861 del gen NUDT15, en muestras de sangre seca mediante la extracción de genómico (Ramos et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2015) y posterior amplificación por PCR empleando sondas fluorescentes HybProbe específicas para cada locus genético.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 185 pacientes (de los cuales 7 pacientes fueron excluidos por dosis reducida de AZA o 6-MCP no relacionada con toxicidad) con EII (51,7% mujeres (n = 92); edad media: 48,7 años [19-74]). El 11,2% (n = 20) de los pacientes era portador de algunas de las mutaciones analizadas: TPMT (rs1800460 [G/A]) (4,5%, n = 8), TPMT (rs1142345 [A/G]) (7,3%, n = 13); NUDT15 (rs554405994 [GGAGTC 3'4]) (2,8%, n = 5). Del total de pacientes, un 10,1% (n = 18) padecieron toxicidad: AZA (6,2%, n = 11) y MCP (3,9%, n = 7). Los pacientes portadores de alguna mutación padecieron más frecuentemente toxicidad al fármaco frente a los pacientes sin mutación (30% (6/20) vs. 7,6% (12/158); p = 0,002).

**Conclusiones:** La mutación en el gen TPMT/NUDT15 se asocia al desarrollo de toxicidad por fármacos tiopurínicos. Por ello, su determinación en muestras de sangre seca previa a la administración del mismo nos permitiría actuar de forma preventiva y evitar toxicidades relevantes.