

CARTA AL DIRECTOR

Farmacogenómica oncológica en el tratamiento del cáncer de mama: oportunidades y desafíos en Latinoamérica



Pharmacogenomics oncology in the treatment of breast cancer: Opportunities and challenges in Latin America

Sr. Director:

En Latinoamérica, la farmacogenética oncológica en las mujeres jóvenes con cáncer de mama ha sido insuficientemente explorada. Los genes del complejo *CYP450* desempeñan un papel esencial en el metabolismo de quimioterapéuticos y agentes hormonales, fundamentales en los protocolos de tratamiento actuales¹. Entre estos genes, *CYP2C19* influye en el metabolismo de la ciclofosfamida y el tamoxifeno. Dos polimorfismos funcionales, *CYP2C19* *2 (rs4244285) y *17 (rs12248560), modulan su actividad enzimática y podrían potencialmente modificar la respuesta al tratamiento oncológico como lo muestran algunos estudios citados en nuestro artículo previo.

Compartimos la apreciación de Roco-Videla et al.² sobre la variabilidad genética en la población americana y subrayamos la relevancia de estudiarla para optimizar los enfoques farmacológicos en el cáncer de mama. De acuerdo con datos del proyecto 1.000 Genomas, los genotipos homocigoto mutante y heterocigoto de *CYP2C19* *2 (rs4244285) y *17 (rs12248560) se encuentran en más del 10% de la población americana; por lo que el estudio de estas variantes en asociación con el riesgo y pronóstico de cáncer de mama es relevante. Además, está bien descrito que la frecuencia alélica poblacional en genes del complejo *CYP450* está asociada con la ancestría genética, aspecto con una alta variabilidad en las diferentes regiones de la América Latina.

En investigaciones recientes, se ha analizado la asociación entre *CYP2C19* y el cáncer de mama. Por ejemplo, Ferdous A. Jabir et al. (2018) identificaron una

asociación entre la variante rs4244285 y el cáncer de mama en las mujeres iraquíes, señalando un mayor riesgo asociado al genotipo homocigoto AA (OR 1,733 IC 95% , 1,373-2,188)³; sin embargo, estudios como los de Sanchez-Spitman et al. (2021) en Bélgica y Países Bajos, y Amira-Boucenna et al. (2022) en Argelia, no confirmaron este efecto^{4,5}. Dilli Batcha et al. (2022), en una revisión sistemática, enfatizan la relevancia de *CYP2C19* en el metabolismo del tamoxifeno, aunque menos crucial que *CYP2D6* y *CYP3A4*⁶.

En un estudio reciente realizado en el Instituto Nacional de Cancerología, evaluamos la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y variantes genéticas funcionales del *CYP450* en 102 mujeres jóvenes mexicanas con cáncer de mama (edad < 40 años). El genotipo *CYP2C19**2 rs4244285GA estuvo presente en el 24,5% de las pacientes; esta variante no se asoció con la SLE tras 60 meses de seguimiento. Además, identificamos mayor influencia en la SLE asociada con variantes en los genes *CYP2B6* y *CYP2D6*⁷ (fig. 1).

A pesar de la falta de conclusiones definitivas en ciertas poblaciones acerca de los polimorfismos *CYP2C19* rs4244285 y rs12248560, su implicación biológica sugiere un posible efecto clínico sobre el riesgo y pronóstico del cáncer de mama. Además, estudios en mujeres jóvenes con cáncer de mama que incluyen otros genes del citocromo P450 como *CYP2B6* y *CYP2D6* muestran un efecto en la recurrencia y la SLE.

La medicina oncológica de precisión debe avanzar en la investigación farmacogenética, particularmente en el contexto de mujeres jóvenes latinoamericanas, en quienes los estudios son escasos. Para lograrlo, son necesarios estudios multicéntricos de supervivencia que permitan la participación de un número suficiente de pacientes que permitan identificar resultados concluyentes con aplicación clínica.

Financiación

Recibimos financiamiento del Consejo Nacional de Humanidades, Ciencia y Tecnología a través de los programas Investigadores por México, Becas de Nacionales de Posgrado y Ciencia de Frontera.

Responsabilidades éticas

En el desarrollo de esta carta se han cumplido todos los aspectos éticos propios de este tipo de publicaciones.

Véase contenido relacionado con DOI: <https://doi.org/10.1016/j.senol.2023.100535>.

<https://doi.org/10.1016/j.senol.2023.100549>

0214-1582/© 2023 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

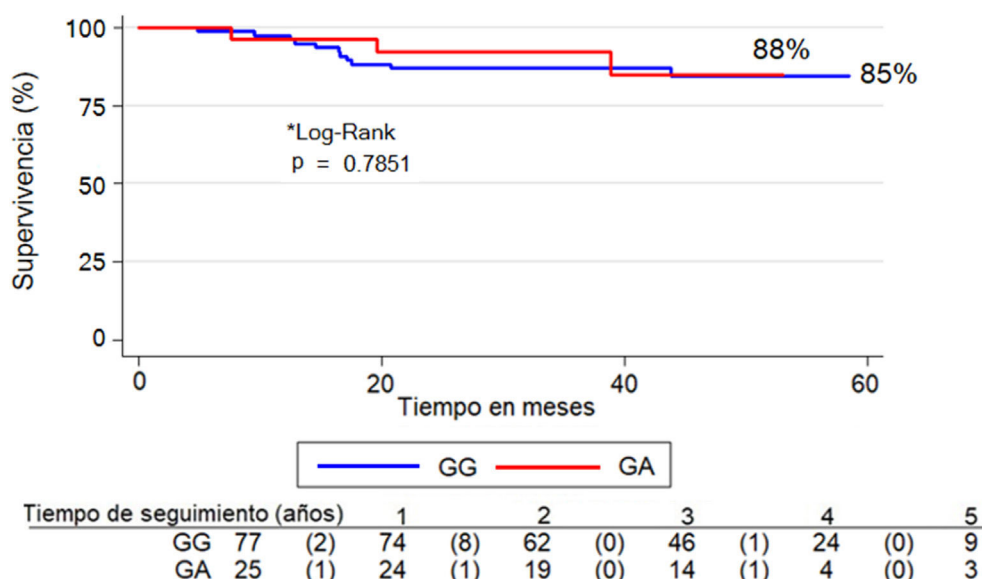


Figura 1 Gráfico de función de supervivencia de Kaplan Meier para estimar la supervivencia libre de enfermedad, por genotipo de CYP2C19*2 (rs4244285). Se muestra la población en riesgo y (recurrencias) por periodo de seguimiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Trujillo-Martínez M, Gómez-Flores-Ramos L, Sánchez-Zamorano LM, Reynoso-Noverón N, Grimaldo L, Albavera-Hernández C, Flores-Luna L. Farmacogenética en el cáncer de mama: implicaciones de los genes del citocromo p450 en la supervivencia libre de la enfermedad en las mujeres jóvenes. *Rev Senol Patol Mamar*. 2022;35(4):269–84.
2. Á Roco-Videla, E Aguilera-Eguía and M Olguin-Barraza, Distribución de los genotipos de los polimorfismos RS4244285 y RS12248560 del gen CYP2C19 asociados la sobrevivencia al cáncer de mama en las mujeres, *Rev Senol Patol Mamar*. 2023;36(4):100535. <https://doi.org/10.1016/j.senol.2023.100535>.
3. Jabir FA, Hoidy WH. Pharmacogenetics as personalized medicine: association investigation of SOD2 rs4880, CYP2C19 rs4244285, and FCGR2A rs1801274 polymorphisms in a breast cancer population in Iraqi women. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(5):e863–8. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.01.009>.
4. Sanchez-Spitman AB, Swen JJ, Dezentjé VO, Moes DJAR, Gelderblom H, Guchelaar HJ. Effect of CYP2C19 genotypes on tamoxifen metabolism and early-breast cancer relapse. *Sci Rep*. 2021;11:415. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79972-x>.
5. Boucenna A, Boudaoud K, Hireche A, Rezgoune ML, Abadi N, Filali T, et al. Influence of CYP2D6, CYP2C19 and CYP3A5 polymorphisms on plasma levels of tamoxifen metabolites in Algerian

women with ER+ breast cancer. *Egypt J Med Hum Genet*. 2022;23(1):122. <https://doi.org/10.1186/s43042-022-00332-7>.

6. Dilli Batcha JS, Raju AP, Matcha S, Raj SEA, Udupa KS, Gota V, et al. Factors influencing pharmacokinetics of tamoxifen in breast cancer patients: a systematic review of population pharmacokinetic models. *Biology (Basel)*. 2022;12(1):51. <https://doi.org/10.3390/biology12010051>.
7. Trujillo-Martínez M, Sanchez-Zamorano LM, Reynoso-Noverón N, Gomez-Flores Ramos L, Albavera-Hernández C, Flores-Luna L. Genes CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6 y CYP2B6 asociados a la supervivencia libre de enfermedad en mujeres jóvenes con cáncer de mama. Tesis doctoral Instituto Nacional de Salud Pública. 2020.

Miguel Trujillo-Martínez^a, Luisa María Sánchez-Zamorano^b y Liliana Gómez-Flores-Ramos^{c,*}

^a Servicio de Medicina Familiar, Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona con Medicina Familiar Número 7, Cuautla, Morelos, México

^b Centro de Investigación en Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México

^c CONAHCYT, Centro de Investigación en Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: liliana.gomez@insp.mx
(L. Gómez-Flores-Ramos).