



# IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES FARMACOGENÉTICOS

La **variabilidad genética** es la cantidad de **genotipos** diferentes que hay en una determinada población. Esta variabilidad es la que hace que todos los individuos seamos diferentes entre nosotros, y que tengamos características distintas. También es la base de la medicina de precisión, que se vale del conocimiento de esta variabilidad interindividual para la aplicación de los tratamientos más adecuados a cada paciente.



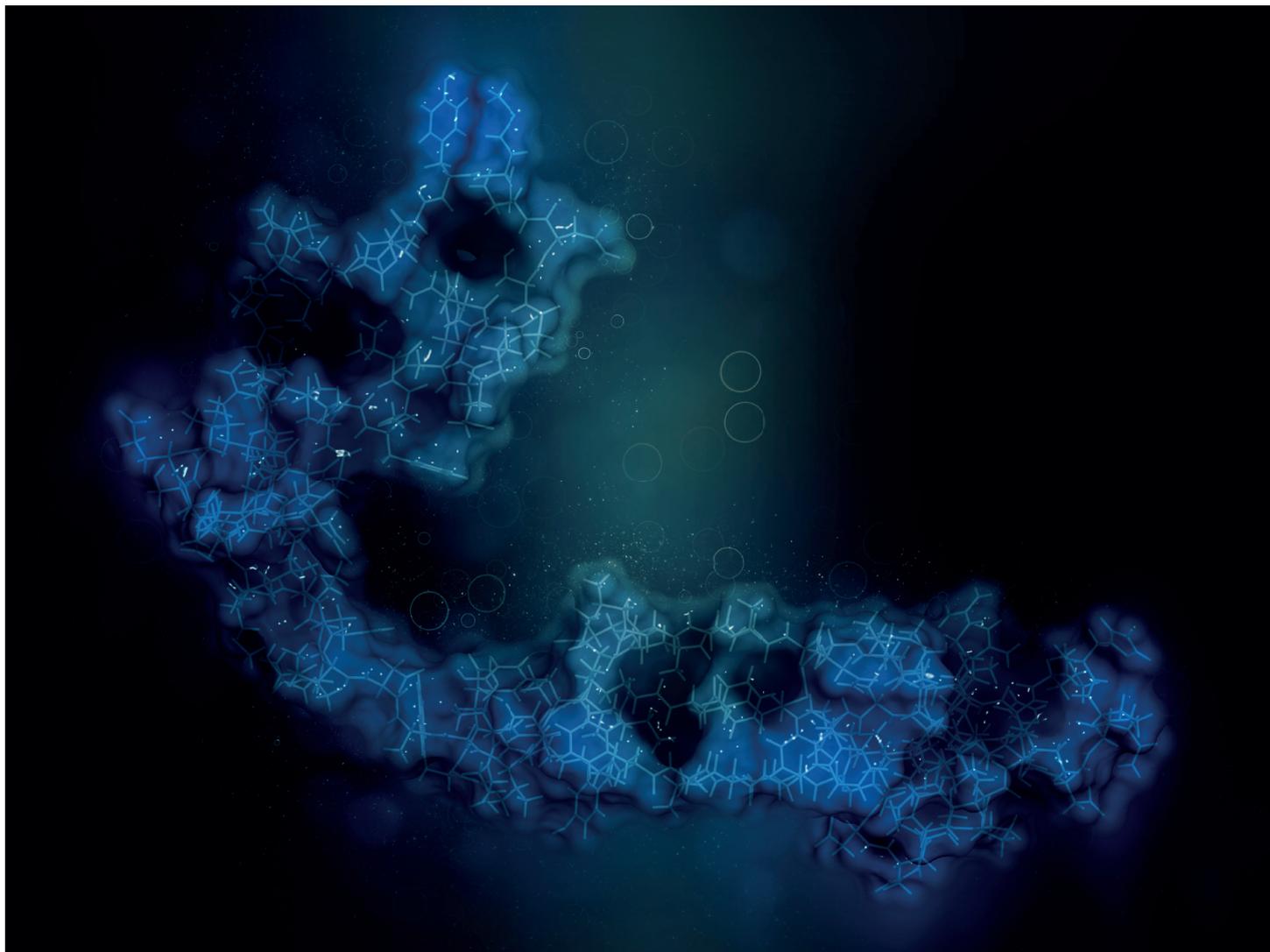
GINEVRA BONELLI, Departamento de Genética Clínica de Dreamgenics.  
LEYRE LARZABAL, Departamento de Genética Clínica de Dreamgenics.

El proceso de determinar qué variantes genéticas posee cada individuo se denomina genotipado. Mediante el genotipado, se detectan las diferencias entre la secuencia del ADN del individuo a estudiar y una secuencia de referencia, identificando así las variantes que posee el paciente. El tipo de variante genética más común en humanos son las *Single Nucleotide Variants* (SNVs) que son cambios en el ADN de una sola letra. Se conocen más de 660 millones de SNVs en el genoma humano, y son la base de la diversidad fenotípica de las diferentes poblaciones e individuos como, por ejemplo, el color de ojos, piel y pelo, pero también de la predisposición o la causa del desarrollo de ciertas enfermedades. Esta variabilidad genética es también la base de los biomarcadores genéticos: variantes de los ácidos nucleicos, tanto del ADN como del ARN, que pueden medirse y que actúan como indicador de un proceso biológico normal, patológico y/o de respuesta farmacológica u a otras intervenciones. Determinar las variantes genéticas, es decir, el genotipo de un individuo permite conocer su riesgo a desarrollar una determinada enfermedad o la respuesta que va a presentar a un determinado fármaco. Precisamente, el estudio de dichas diferencias en ADN y ARN que se relacionan con la respuesta a fármacos es lo que se conoce como farmacogenómica (PGx), mientras que la farmacogenética (PGt) es un subconjunto de esta en la que solamente se estudian las diferencias del ADN. De hecho, los factores genéticos explican entre un 15 y un 30% de la variabilidad en el metabolismo de los fármacos (absorción, distribución y metabolismo) y la respuesta a ellos. Para ciertos fármacos específicos o grupos de fármacos, hasta el 95% de la respuesta observada entre diferentes individuos puede deberse a causas genéticas.

## Detección de biomarcadores en farmacogenética

Hoy en día, cerca de 450 fármacos disponen de información relativa a variantes genéticas que pueden alterar nuestra respuesta a ellos, afectando a su metabolismo, eficacia o toxicidad y se requiere o se recomienda la realización de pruebas genéticas específicas antes de su administración a los pacientes. En el caso de la Unión Europea, es la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) quien se ocupa de publicar la información relacionada con los diferentes fármacos y de establecer cuáles requieren una prueba genética, para cuáles se recomienda realizarla, y para cuáles hay variantes accionables conocidas. La mayoría de estudios genéticos se basan en la determinación del genotipo para un determinado gen. Puesto que la EMA no detalla un método específico para llevar a cabo dichos estudios, pueden emplearse diversas técnicas de genotipado.

Las técnicas basadas en hibridación son relevantes debido a su alto rendimiento, sobre todo las técnicas de microarray, que son las más utilizadas para la detección de biomarcadores. Según Huebner et al. (2022), de los 58 fármacos para los que se requiere o recomienda la realización de una prueba genética, el 65.5% se pueden testar con técnicas basadas en hibridación, y este porcentaje asciende al 78.1% en los fármacos con variantes accionables. Estas técnicas son de muy alto rendimiento y permiten estudiar varios tipos de variantes genéticas, incluso alteraciones complejas. Sin embargo, su coste es elevado y requieren de un análisis posterior con escáneres y softwares específicos que puede resultar complejo. Por otro lado, la secuenciación, principalmente la secuenciación



masiva, es la base de más del 90% de estas pruebas, tanto para las recomendadas u obligatorias (96.6%), como para las accionables (93.8%). Esta técnica, aunque permite el estudio de un alto número de individuos y variantes a la vez, presenta un coste elevado y necesita de un personal con formación específica para interpretar los resultados obtenidos. Por último, el 81% de los fármacos que requieren de un estudio genético obligatorio o recomendado para su administración y el 84% de los fármacos con variantes accionables tienen pruebas basadas en la PCR, una técnica esencial para el estudio dirigido de variantes conocidas. La qPCR permite de una manera sencilla y rápida (menos de 24h) conocer el genotipo de varios pacientes para un biomarcador concreto. Se trata de una técnica asequible y fácil de interpretar con múltiples aplicaciones y de gran utilidad clínica para la selección de terapias y dosis específicas para cada paciente.

### Aplicación del genotipado en clínica

Como ya hemos comentado, hay más de 400 fármacos para los que se conoce qué genes y qué variantes genéticas influyen en su metabolismo y toxicidad. Uno de ellos es el 5-fluorouracilo (5-FU) y las fluoropirimidinas orales, como la capecitabina, fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento del cáncer cuya administración puede producir una toxicidad grave e incluso letal. Esta toxicidad está a menudo relacionada con la deficiencia parcial o completa del enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), que provoca una reducción del aclaramiento y una vida media más prolongada del 5-FU. Por eso, es recomendable determinar si existe una deficiencia de DPD antes de administrar estos medicamentos mediante el genotipado de polimorfismos del gen *DPYD*. La EMA recomienda el genotipado de cuatro variantes en pacientes candidatos

## Biomarcadores

a tratamiento con este fármaco: (1) DPYD\*2A (rs3918290, c.1905+1G>A, IVS14+1G>A); (2) DPYD\*13 (rs55886062, c.1679T>G, I560S); (3) DPYD c.2846A>T (rs67376798, D949V); y (4) DPYD c.1236G>A/HapB3 (rs56038477, E412E, en haplotipo B3). Estas cuatro variantes se han asociado con una reducción en la actividad de DPD y un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de toxicidad. Una vez conocido que variante presenta cada paciente se le asigna una puntuación a cada uno de estos cuatro polimorfismos y la dosis óptima para el paciente dependerá de la actividad calculada para DPD en función de la combinación de variantes que presente cada paciente.

Otro fármaco donde conocer el genotipo del paciente resulta esencial para su administración segura es el Eliglustat (Cerdelga bajo su nombre comercial), medicamento utilizado para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher tipo 1. Según la EMA, es necesario conocer las variantes genéticas del gen CYP2D6 en cada paciente. Este gen codifica para el enzima principal de metabolización del Eliglustat y conocer su actividad resulta fundamental para corregir las dosis o para su no administración en los pacientes. Se conocen más de 100 alelos diferentes para el gen CYP2D6 y cada uno se asocia con una actividad normal, disminuida o nula del enzima. Así, la presencia de los alelos \*1 y \*2 se relacionan con una actividad normal, mientras que los alelos \*3 y \*4 presentan una actividad nula. En base a ellos, los pacientes son clasificados en metabolizadores lentos, metabolizadores intermedios y metabolizadores ultrarápidos, recomendando para cada uno de ellos una dosis diferente y adecuada del fármaco.

Estos dos ejemplos y el de muchos otros fármacos ponen en evidencia la importancia de conocer el genotipo de los pacientes antes de la administración de ciertos medicamentos, por lo que incorporar estas determinaciones a la práctica clínica resulta de gran utilidad para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## Conclusiones

En la última década, la medicina personalizada ha ido adquiriendo más importancia y, a día de hoy, los biomarcadores genéticos tienen un rol considerablemente relevante en ella. El estudio de genotipos que se relacionan con la respuesta a fármacos ha ido incrementando hasta convertir la farmacogenómica en un campo de gran interés. Los esfuerzos de la comunidad científica y médica han permitido que la investigación se haya empezado a trasladar a la clínica y, por lo tanto, que se hayan desarrollado métodos de detección para biomarcadores genéticos. Entre ellos, las técnicas basadas en PCR son especialmente comunes, sobre todo gracias a que, comparado a los métodos de secuenciación, son una opción más económica y rápida que permite estudios precisos de genotipado y estudio de variantes.

1. García-Alfonso, P et al. "Consensus of experts from the Spanish Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Society and the Spanish Society of Medical Oncology for the genotyping of DPYD in cancer patients who are candidates for treatment with fluoropyrimidines." *Clinical & translational oncology: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico* vol. 24,3 (2022): 483-494. doi:10.1007/s12094-021-02708-4.
2. European Medicines Agency. "EMA/CHMP EMEA/CHMP/ICH/437986/2006. Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories". (2007).
3. European Medicines Agency. "Cerdelga: EPAR - Medicine overview." (2018). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cerdelga>.
4. Huebner, Tatjana et al. "Molecular Genetic Techniques in Biomarker Analysis Relevant for Drugs Centrally Approved in Europe." *Molecular diagnosis & therapy* vol. 26,1 (2022): 89-103. doi:10.1007/s40291-021-00567-x.
5. Kane, Megan, and Laura Dean. "Eliglustat Therapy and CYP2D6 Genotype." *Medical Genetics Summaries*, edited by Victoria M. Pratt et. al., National Center for Biotechnology Information (US), 22 December 2020.
6. Karch, S.B. Autopsy: Molecular. *Encyclopedia of Forensic and Legal Medicine (Second Edition)*. (2016): 290-296. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800034-2.00041-0>.
7. Novelli, Giuseppe et al. "Genetic tests and genomic biomarkers: regulation, qualification and validation." *Clinical cases in mineral and bone metabolism: the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases* vol. 5,2 (2008): 149-54.
8. Ong, Frank S et al. "Clinical utility of pharmacogenetic biomarkers in cardiovascular therapeutics: a challenge for clinical implementation." *Pharmacogenomics* vol. 13,4 (2012): 465-75. doi:10.2217/pgs.12.2.
9. PharmGKB. "Annotation of EMA Label for eliglustat and CYP2D6". <https://www.pharmgkb.org/labelAnnotation/PA166129447>.
10. PharmGKB. "Annotation of EMA Label for atazanavir and CYP2C19". <https://www.pharmgkb.org/labelAnnotation/PA166123421>.
11. PharmGKB. "Annotation of EMA Label for capecitabine and DPYD". <https://www.pharmgkb.org/labelAnnotation/PA166104905>.
12. PharmGKB. "Annotation of EMA Label for imatinib and ABL1, BCR, FIP1L1, KIT, PDGFRA, PDGFRB". <https://www.pharmgkb.org/labelAnnotation/PA166104926>.
13. PharmGKB. "Annotation of EMA Label for clopidogrel and CYP2C19". <https://www.pharmgkb.org/labelAnnotation/PA166104841>.



# TAIB

*A world of solutions*

**Ingeniería**

**Diseño**

**Fabricación**

**Instalación**

**Validación**

**Mantenimiento**



## ***Servicio completo para la industria farmacéutica***

- *Ingeniería*
- *Proyectos*
- *Control de procesos*
- *Robótica y visión artificial*
- *Automatización completa-Industria 4.0*
- *Frabricación de máquinas y equipos especiales*

[www.taib.es](http://www.taib.es)

Calle Cabo de Trafalgar, 4 - 28500 Arganda del Rey (Madrid)  
Tel.: 910 277 307 - [info@taib.es](mailto:info@taib.es)

LinkedIn

