

## METOTREXATO Y POLIMORFISMOS GENÉTICOS C677T Y A1298C DE LA ENZIMA METILENTETRAHIDROFOLATORREDUCTASA (MTHFR)

B. Pérez Lasala, C. Wandosell Jurado, L. Ruiz Trujillo, P. Loeches Jiménez, T. Parra Cid, D. de Miguel Llorente  
Hospital Universitario de Guadalajara

**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. La concentración intracelular de folatos, parece influir en la actividad/toxicidad del MTX. Mutaciones del enzima metilén tetrahydrofolato reductasa (MTHFR) afectan a su funcionalidad y por lo tanto hace variar la concentración normal 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, de edades entre 17 y 65 años (media 45). Los pacientes fueron tratados según protocolos estandarizados. Las concentraciones de MTX se determinaron en un dimensión RXL a las 12 h, 36 h y 60 h post-infusión del fármaco, y se continuó cada 24 h hasta que los niveles fueron indetectables. Se utilizó como criterio de eliminación retardada: niveles de MTX  $\geq 1.0 \mu\text{M}$  a las 36 h o MTX  $\geq 0.2 \mu\text{M}$  a las 60 h. e valoró toxicidad hepática mediante seguimiento de niveles de ALT determinados en un Dimension RXL, considerándose ésta para valores  $\geq 200 \text{ U/L}$ . De 200  $\mu\text{L}$  de sangre total en EDTA, se extrajo DNA empleando el kit UltraClean<sup>TM</sup> DNA BloodSpin. Las mutaciones C677T y A1298C de MTHFR se determinaron por discriminación alélica con cebadores y sondas fluorescencias diseñados por AB (cebadores comunes y sondas específicas para el alelo silvestre y mutado), y mediante PCR Real Time en un ABIPrism7000 empleando "condiciones universales de amplificación".

**Resultados:** De los 17 pacientes, 11.1% no presentaba ninguna mutación; 11.1% y 33.3% fueron heterocigotos para A1289C y C677T respectivamente; 5.5% homocigotos para A1289C, 5.5% para C677T y 27.8% heterocigotos mixtos. 40 ciclos se correspondieron con un ritmo de eliminación normal de MTX (8 pacientes) y 27 (9 pacientes) cumplieron criterios para ser clasificados como de eliminación lenta. 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. 5 pacientes tenían valores de ALT superiores a 200U/L, y 3 de ellos eran homocigotos para alguna de las mutaciones o heterocigotos mixtos, siendo el RR de 2.1 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.