

ESTUDIO FARMACOGENÉTICO DE TAXOL EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS SOMETIDOS A MOVILIZACIÓN Y AFÉRESIS DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DE SANGRE PERIFÉRICA

E.A. Niño, M.L. Lozano, A.I. Antón, J. Padilla, J. Rivera, M.H. González, V. Vicente

Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación.

Universidad de Murcia

Introducción: Nuestro grupo ha descrito previamente la eficacia de Taxol junto con G-CSF en la movilización de un número adecuado de progenitores hematopoyéticos (PHs) en pacientes con tumores sólidos (Bone Marrow Transplant 2000;25: 231-5) y con tumores hematológicos (Haematologica 2008; 93:161-3). Como la mayoría de las drogas, la acción de los taxanos no está controlada por la acción de un único gen. Polimorfismos de genes del citocromo P450 (*CYP2C8*) y de la P-glicoproteína o MDR1 (*ABCB1*) involucrados en el grado de metabolismo y transporte del medicamento, respectivamente, han sido relacionados con la variabilidad farmacocinética individual a la droga.

Objetivo: Identificar elementos farmacogenéticos en la eficacia y toxicidad hematológica del tratamiento con Taxol en una cohorte retrospectiva de pacientes sometidos a movilización de PHs, estudiando dos polimorfismos del gen *CYP2C8* y tres del gen *ABCB1*.

Materiales y métodos: Un grupo de 107 pacientes hematológicos (43 linfomas, 41 mielomas, 23 leucemias agudas) recibió Taxol 170 mg/m² i.v. como infusión continua durante 24 horas, seguido de 8 µg/kg s.c G-CSF diariamente hasta el día de la última aféresis. El 77% recibió este esquema tras un fallo de movilización empleando exclusivamente G-CSF, y el resto como primera línea por factores de riesgo de mala movilización. Las variaciones en los genes de interés (*ABCB1* rs1045642 A>G, *ABCB1* rs2032582 C>A, *ABCB1* rs2032582 C>T, *CYP2C8* rs10509681 C>T, y *CYP2C8* rs11572080 A>G), se analizaron mediante sondas específicas (Applied Biosystems). Se valoró el efecto de los genotipos tanto en la eficacia de la movilización como en la toxicidad de leucocitos y plaquetas, de acuerdo a criterios del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), versión 3.

Resultados: Las frecuencias alélicas para las variantes rs1045642 A>G, rs2032582 C>A, rs2032582 C>T, rs10509681 C>T, y rs11572080 A>G, fueron 0,46, 0,40, 0,8, 0,13, y 0,13, respectivamente. Este esquema consiguió éxito en movilización (>2 millones/kg CD34+) en el 57% de los pacientes. Los polimorfismos estudiados no se asociaron de forma significativa con la capacidad movilizadora del Taxol, evaluada como número de células CD34+/kg en la primera aféresis y totales, número de aféresis realizado, ni éxito de movilización (p>0,05) y de forma similar, no se evidenció una asociación significativa entre las variantes estudiadas y las variables relacionadas con toxicidad hematológica (p>0,05).

Conclusión: Este estudio sugiere que las variables alélicas evaluadas en los genes *CYP2C8* y *ABCB1* no tienen implicaciones farmacogenéticas en la eficacia y toxicidad hematológica de Taxol como esquema de movilización, junto a G-CSF.

(04515/GERM06; RECAVA RD06/0014/0039, FIS 10/02594)