



# Recomendaciones para el reporte de resultados de relevancia farmacogenómica

**La farmacogenómica es la rama de la genómica que estudia la interacción entre los fármacos y nuestro genoma. Más precisamente, cómo las diferentes variantes alélicas de nuestros genes afectan la respuesta a un medicamento dado.** Dada la compleja red de procesos moleculares (y por ende genes involucrados) que resultan en el efecto fenotípico de un dado medicamento, la interpretación e implementación clínica de la farmacogenómica dista de ser sencilla, y quizá por eso, no posee una alta penetrancia en la práctica médica local. Sin embargo, su relevancia se evidencia por sí sola, si consideramos que sólo entre el 25-60% de los pacientes responde de manera adecuada al tratamiento indicado, lo que sugiere que muchos no reciben la medicación (u dosis) correcta, y que los efectos adversos a los medicamentos representan entre la 5ta y 6ta causa de muerte en los Estados Unidos.

Para promover y estandarizar la implementación de aspectos farmacogenómicos en la clínica, en el año 2009 se creó el **Consorcio de Implementación de Farmacogenómica Clínica** (CPIC, del inglés Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) como un proyecto conjunto entre PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org>) y PGRN (<http://www.pgrn.org>). El CPIC provee guías de implementación para trasladar los resultados de análisis farmacogenético a la clínica en la forma de recomendaciones para la prescripción de ciertas drogas, y que actualmente comprende más de 17 recomendaciones diferentes (<https://cpicpgx.org/genesdrugs>). En este contexto, y de manera similar a lo comentado sobre recomendaciones del American College of Medical Genetics (ACMG,

<https://www.bitgenia.com/health/es/recomendaciones-del-acmg-amp-para-la-clasificacion-de-variantes/>) para el reporte de las variantes encontradas en análisis genómicos para el diagnóstico de enfermedades mendelianas, en esta oportunidad queremos comentar acerca de las mismas, fomentando su adopción por parte de la comunidad. (Caudle et. al. Genetics in Medicine 2017). Se puede acceder a las recomendaciones y artículos correspondientes libremente desde PharmGKB.



Las recomendaciones del CPIC se basan en **pares gen-medicamento** (gene-drug) y se establecen para cada tipo de paciente de acuerdo a cuáles sean los dos alelos que presenta (es decir, para cada diplotipo). Cada guía contiene una tabla que asigna una función fenotípica a cada uno de los alelos (genotipos) conocidos, una recomendación terapéutica específica y cuáles son los posibles beneficios y posibles efectos adversos en el paciente. Las recomendaciones poseen una **escala de confianza** de tres niveles: **i) Strong**, cuando la evidencia es de alta calidad y los efectos de las recomendaciones sobrepasan posibles efectos adversos, **ii) Moderate**, cuando la evidencia disponible no es extensa y/o los beneficios se encuentran en un delicado balance con los posibles efectos adversos, y **iii) Optional**, cuando los efectos de las recomendaciones farmacogenómicas se encuentran compensadas por los posibles efectos adversos y existen diferencias de opiniones sobre la implementación de las mismas.

En 2017 el CPIC también redactó recomendaciones para la interpretación y reporte de los resultados (variantes y alelos) asociadas a las guías de implementación. Las mismas tienen como objetivo estandarizar la terminología utilizada para caracterizar i) el estado funcional de un dado alelo (que resulta de la presencia de una (o más) variantes, y ii) el fenotipo esperado que surge de la combinación de los dos alelos que posee el individuo. **Desde Bitgenia creemos que es importante conocer y seguir estas recomendaciones a la hora de redactar un informe farmacogenómico para maximizar su utilidad clínica.**

En este sentido lo primero que debemos destacar, es que a diferencia de las **recomendaciones de la ACMG** que clasifican/estandarizan el reporte de variantes (Patogénica, de significado incierto (VUS del inglés Variant of Uncertain Significance) o Benigna), **en un resultado de Farmacogenómica lo que se clasifica de manera estandarizada es: 1- cada uno de los alelos de los genes de interés y 2- el fenotipo resultante que dependerá del tipo de producto del gen.** En este contexto se clasifica a los genes en los siguientes grupos: i) genes asociados al metabolismo de los fármacos (e.g los Citocromos de tipo p450 o CYPs, o la TPMT), ii) transportadores (e.g SLC01B1), iii) genotipos asociados a riesgo de hipersensibilidad (e.g HLA-B) y iv) genes en general.



## Citalopram

Entonces, por ejemplo, para una droga como el Citalopram, se deberá determinar si la combinación de alelos del paciente del CYP2C19 resulta en un metabolismo Pobre (PM), Intermedio (IM), Normal (NM), Rápido (RM) ó Ultrarrápido (URM). Para determinar qué tipo de metabolismo resulta de una dada combinación de alelos, se utilizan las tablas provistas en las recomendaciones. Generalmente, pacientes con 2 alelos con funcionalidad aumentada resulta en un URM, combinación de alelos normales y con funcionalidad aumentada resulta en MR, 2 alelos normales en MN, combinación de alelos normales y de funcionalidad baja en IM, y dos alelos carentes de función en un MP. La lógica es similar para los transportadores, donde se distinguen 4 categorías (Aumentada, normal, Disminuida y Pobre) y para los genes en general. Finalmente, para los alelos de riesgo se evalúa simplemente la presencia y/o ausencia del mismo. A modo de ejemplo para el retroviral Abcavir, que se utiliza en el tratamiento de pacientes con HIV, se evalúa la presencia del alelo HLA-B\*57:01. En caso de estar presente, dado el alto riesgo de hipersensibilidad se recomienda utilizar un tratamiento retroviral alternativo.

## Clopidogrel

Habiendo establecido el protocolo de manera conceptual, a modo de ejemplo podemos entonces recorrer las guías de recomendación sobre el uso del Clopidogrel, en relación con la variabilidad del gen CYP2C19, involucrado en su metabolismo (<https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166104948>). El gen CYP2C19 es altamente polimórfico y posee más de 25 alelos caracterizados. Entre los más comunes se encuentran el \*2 (presente en el 15% de los caucásicos) asociado a una pérdida de función, los alelos \*3-\*8 asociados a una reducción de la actividad enzimática o el \*17 que resulta en un incremento de la actividad debido a un aumento en la transcripción. De acuerdo entonces al diplotipo presente, al paciente se lo clasifica como URM si posee dos alelos \*17 o es heterocigota para un alelo normal (\*1/\*17). El MR es aquel con dos alelos con actividad normal (\*1/\*1). El IM es usualmente un individuo heterocigota para un alelo normal y uno no funcional (\*1/\*2-8). Y finalmente el PM es aquel con dos alelos no funcionales. El Clopidogrel es una prodroga que requiere transformación bioactiva en el hígado, donde participa el CYP2C9. La forma activa es un inhibidor del receptor purinérgico (P2RY12) que entonces resulta en la inactivación de la agregación plaquetaria. En base a la clasificación del tipo de metabolismo del paciente de acuerdo a su diplotipo, resultan las siguientes recomendaciones: i) Para URM y EM se sugiere ajustar la dosis de clopidogrel de acuerdo a lo establecido en el prospecto (recomendación Strong), ii) para IM se sugiere utilizar una terapia alternativa (recomendación Moderate), iii) para PM se sugiere también utilizar una terapia alternativa (recomendación strong). El potencial beneficio para el paciente en estos casos es la utilización de una terapia alternativa en aquellos casos que podrían resultar en una pobre respuesta terapéutica.



Desde una perspectiva de implementación el protocolo a seguir consiste entonces en:

- 1) determinar las variantes presentes en el paciente y luego determinar ambos alelos (utilizando las tablas de equivalencia entre alelos y SNVs/Indels).
- 2) determinar dado el diplotipo (combinación de alelos) el fenotipo esperado para cada par fármaco-gen.
- 3) realizar la recomendación correspondiente de acuerdo a lo establecido por las guías.