

Gen *TPMT* en la práctica clínica: transformando la investigación a la aplicación clínica

[*TPMT* gene in clinical practice: transforming research to clinical application]

Kelly Franco-Bustamante¹, Julio A. Poterico², Gioconda Manassero-Morales³

¹Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

²Facultad de Medicina Humana, Universidad de Piura, Lima, Perú

³Instituto de Medicina Genética, Lima, Perú

Kelly Franco-Bustamante  <https://orcid.org/0000-0002-7480-4832>

Julio A. Poterico  <https://orcid.org/0000-0001-7838-3505>

Gioconda Manassero-Morales  <https://orcid.org/0000-0002-0466-8548>

Autor correspondiente:

Kelly Cinthia Franco Bustamante

Dirección: Av. Ignacio Merino 1512, Departamento N° 208

Teléfono: +51993337842

Correo electrónico: kfranco@insnsb.gob.pe

Citar como:

Franco-Bustamante K, Poterico JA, Manassero-Morales G. Gen *TPMT* en la práctica clínica: transformando la investigación a la aplicación clínica. *Investig Innov Clin Quir Pediatr.* 2024;2(2):XX-XX. doi:10.59594/iicqp.2024.v2n2.105

Recibido: 04/06/2024

Aprobado: 20/07/2024

Publicado: 31/07/2024

Esta es una publicación con licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.
Copyright © 2024, Investigación e Innovación Clínica y Quirúrgica Pediátrica

Sr. Editor,

Quisiera aprovechar este espacio para destacar la relevancia de la farmacogenética del gen *TPMT* que codifica a la enzima tiopurina metiltransferasa (TPTM), la cual se encarga de metabolizar los fármacos tiopurínicos, ampliamente utilizados en la práctica clínica, especialmente en el contexto del tratamiento de diversas enfermedades, como las leucemias, enfermedades autoinmunes y la prevención del rechazo de trasplantes. La actividad de la enzima TPMT varía entre individuos según su genotipo. Algunas personas presentan variantes genéticas que resultan en actividad enzimática baja o nula, intermedia o normal. Aquellos con niveles bajos de actividad de la TPMT enfrentan un mayor riesgo de experimentar reacciones adversas medicamentosas (RAMs) graves como la mielosupresión o la hepatotoxicidad (1).

El gen *TPMT* presenta una diversidad de polimorfismos genéticos que generan más de 40 variantes alélicas. Estas variantes deben ser registradas en diplotipos (combinación de dos haplotipos o alelos) para una precisa predicción del fenotipo del paciente (2–4) (Figura 1).

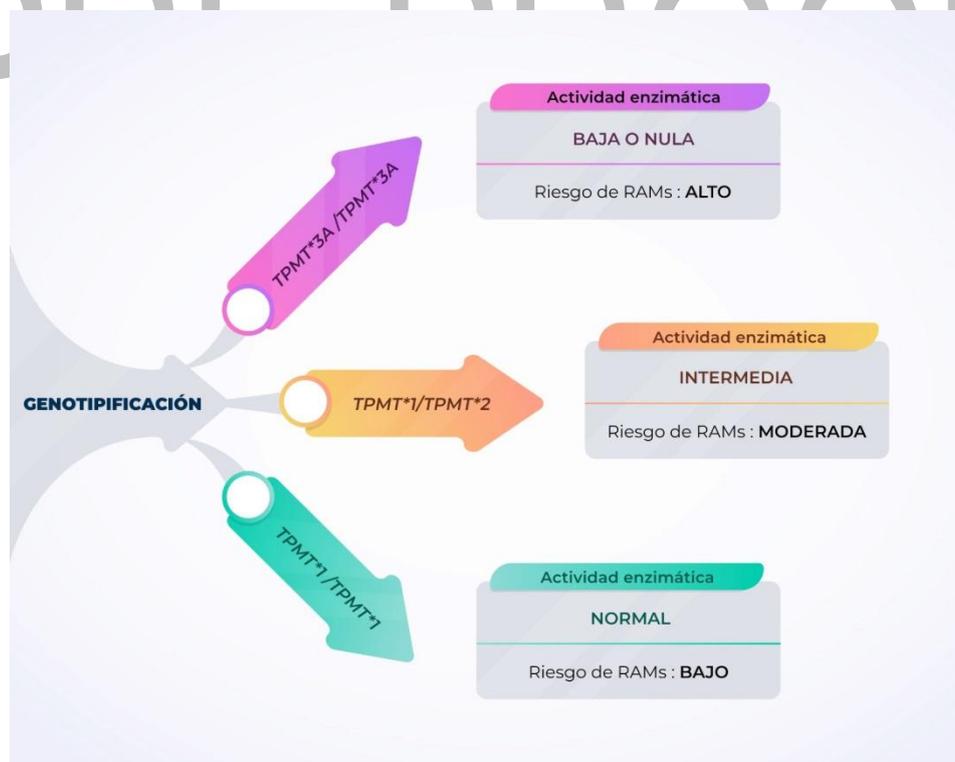


Figura 1. El genotipo del *TPMT* en cada individuo se correlaciona con el fenotipo (nivel de actividad enzimática) y el riesgo a las reacciones adversas medicamentosas (RAMs).

El Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica (CPIC, por sus siglas en inglés, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) es una organización que reúne a expertos en farmacogenética, farmacogenómica, farmacología clínica, genética y otras disciplinas relevantes. El objetivo principal de la CPIC es mejorar la seguridad y la eficacia de los tratamientos farmacológicos al personalizar la medicina según la información genética individual de cada paciente. La CPIC elabora directrices que se actualizan periódicamente a medida que surge nueva evidencia científica y tecnológica en el campo de la farmacogenómica. Por ejemplo, la CPIC recomienda ajustar las dosis de tiopurinas o considerar otras alternativas terapéuticas en pacientes con variantes genéticas que reducen la actividad de las enzimas TPMT o NUDT15, con el objetivo de prevenir posibles complicaciones asociadas. En contraste, aquellos individuos con actividad enzimática normal pueden recibir la dosis estándar de tratamiento farmacológico (Figura 2) (4,5).

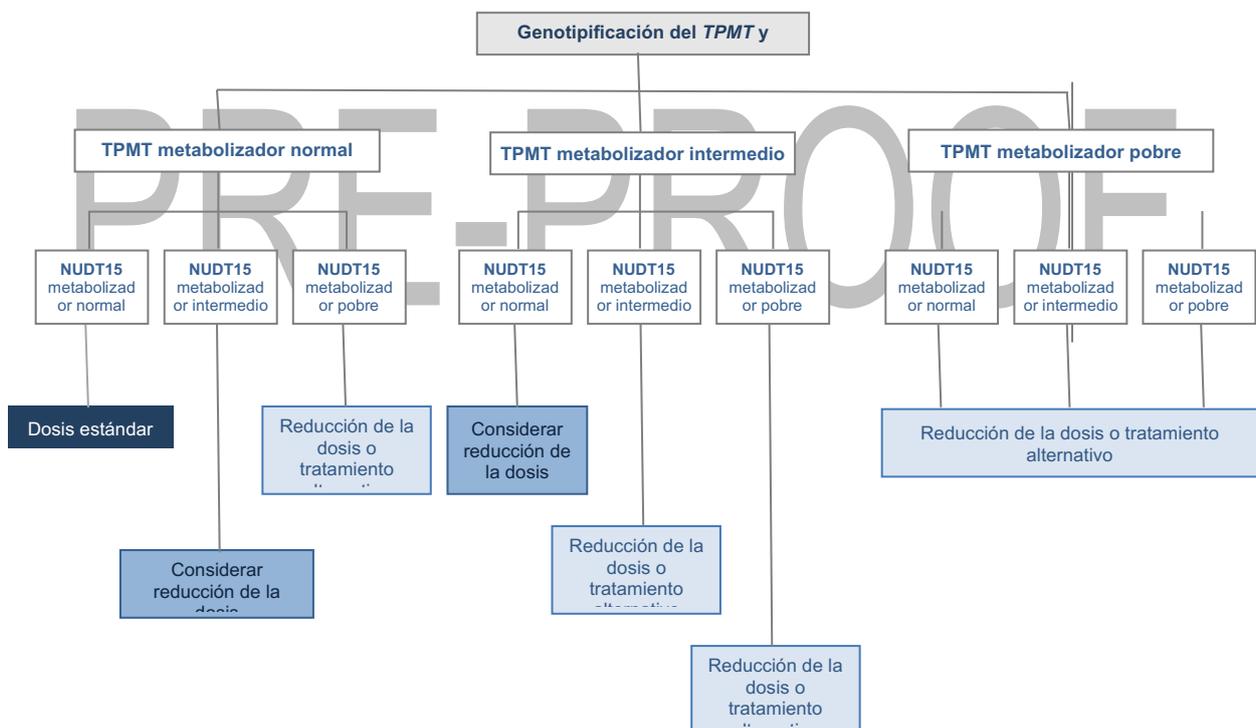


Figura 2. Algoritmo recomendado para la dosis inicial de fármacos tiopurínicos según el fenotipo predictivo combinado mediante el genotipado del *TPMT* y *NUDT15* (5)

En publicaciones científicas de América Latina, se han documentado los diplotipos del *TPMT* en pacientes con leucemias, presentando una variabilidad significativa. Se han observado posibles metabolizadores intermedios en un rango que va desde el 8,7 % hasta 27,2 % mientras que los posibles metabolizadores pobres representan hasta el 0.8 % de la población estudiada (6–10).

En el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja (INSN SB), se realizó el análisis de los polimorfismos del gen *TPMT* en 112 pacientes pediátricos diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda B. Este estudio empleó técnicas de PCR alelo específica y Polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (PCR-RFLP) utilizando muestras de sangre periférica. Los resultados preliminares indican que el 35.7% de los pacientes presentaban fenotipos probables de la enzima TPMT con actividad intermedia, mientras que no se identificaron fenotipos probables de baja actividad enzimática. Estos descubrimientos han motivado nuevas iniciativas de investigación en colaboración con la Sub-Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos – Hematología Clínica en el campo de la Farmacogenética. Además, se implementó el informe rutinario de los genotipos del *TPMT* en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en nuestra institución.

En conclusión, subrayamos la importancia de realizar la genotipificación del *TPMT* antes de iniciar el tratamiento con fármacos tiopurínicos. Esta práctica nos permite tomar decisiones informadas sobre la dosificación de medicamentos y garantizar la seguridad del tratamiento mediante un monitoreo efectivo.

Confiamos en que esta recomendación mejorará significativamente los resultados clínicos y la calidad de vida de nuestros pacientes.

Contribución de los autores

Todos los autores confirman su responsabilidad sobre la conceptualización y diseño, colección de datos, análisis, interpretación y preparación del manuscrito final.

Financiamiento

El presente estudio fue autofinanciado.

Aspectos éticos

No aplica.

Conflictos de interés

Los autores no tienen ningún conflicto de interés asociado con el material presentado en el manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Relling M, Gardner E, Sandborn W, Schmiegelow K, Pui CH, Yee S, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Thiopurine Methyltransferase Genotype and Thiopurine Dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(3):387-91. doi: 10.1002/cpt.1304
2. Appell ML, Berg J, Duley J, Evans WE, Kennedy MA, Lennard L, et al. Nomenclature for alleles of the thiopurine methyltransferase gene. *Pharmacogenet Genomics.* 2013;23(4):242-8. doi: 10.1097/FPC.0b013e32835f1cc0
3. PharmGKB [Internet]. [citado el 21 de octubre de 2022]. Gene-specific Information Tables for TPMT. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/page/tpmtRefMaterials>
4. Relling MV, Klein TE. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(3):464-7. doi: 10.1038/clpt.2010.279
5. Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, Suarez-Kurtz G, Pui CH, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for thiopurine dosing based on TPMT and NUDT15 genotypes: 2018 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(5):1095-105. doi: 10.1002/cpt.1651
6. Taja-Chayeb L, Vidal-Millán S, Gutiérrez O, Ostrosky-Wegman P, Dueñas-González A, Candelaria M. Thiopurine S-methyltransferase gene (TMPT) polymorphisms in a Mexican population of healthy individuals and leukemic patients. *Med Oncol Northwood Lond Engl.* 2008;25(1):56-62. doi: 10.1007/s12032-007-9002-6

7. Moreno-Guerrero SS, Ramírez-Pacheco A, Dorantes-Acosta EM, Medina-Sanson A. Análisis de los polimorfismos génicos de Tiopurina S-Metiltransferasa (TPMT) en pacientes pediátricos mexicanos con cáncer. *Rev Invest Clin* [Internet]. 2013 [citado el 21 de octubre de 2022];65(2): 156-64. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=43713>
8. Garrido C, Santizo VG, Müllers P, Soriano DR, Avila GB, Dean M, et al. Frequency of thiopurine S-methyltransferase mutant alleles in indigenous and admixed Guatemalan patients with acute lymphoblastic leukemia. *Med Oncol*. 2013;30(1):474. doi: 10.1007/s12032-013-0474-2
9. Farfan MJ, Salas C, Canales C, Silva F, Villarroel M, Kopp K, et al. Prevalence of TPMT and ITPA gene polymorphisms and effect on mercaptopurine dosage in Chilean children with acute lymphoblastic leukemia. *BMC Cancer*. 2014;14(1):299. doi: 10.1186/1471-2407-14-299
10. Jiménez-Morales S, Ramírez-Florencio M, Mejía-Aranguré JM, Núñez-Enríquez JC, Bekker-Mendez C, Torres-Escalante JL, et al. Analysis of thiopurine S-methyltransferase deficient alleles in acute lymphoblastic leukemia patients in Mexican patients. *Arch Med Res*. 2016;47(8):615-22. doi: 10.1016/j.arcmed.2016.11.018

PRE-PROOF