



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Cartas al Editor

Farmacogenética del metotrexato. Un paso adelante



A step forward in methotrexate pharmacogenetics

Sr. Editor:

El original recientemente publicado en REUMATOLOGÍA CLÍNICA *on line* titulado «Impacto de variantes genéticas del transportador de membrana que une ATPB1, la AICAR transformilasa/IMP ciclohidrolasa, la folilpoliglutamatosintetasa y la metileno-tetrahidrofolatorreductasa en la toxicidad de metotrexato» nos parece muy interesante por 2 motivos: primero por ser un tema de actualidad y por otro lado por ser una de las áreas de trabajo de nuestro grupo^{1,2}. El excelente manuscrito presentado, reafirma la idea creciente que la farmacogenética supone un gran avance en el tratamiento individualizado de las enfermedades inflamatorias crónicas. En especialidades médicas, como la oncología, es una herramienta diagnóstica que permite realizar un tratamiento a la carta y que ha revolucionado la especialidad, mientras que en reumatología, trabajos como el presente ofrecen nuevas perspectivas y abren nuevas vías de investigación, aunque nos queda un gran camino por recorrer.

El motivo de la presente carta es contrastar los presentes resultados, con los que recientemente nuestro grupo ha publicado en 2 originales con el mismo objetivo de estudio: establecer la asociación entre polimorfismos en genes relacionados con el metabolismo de acción y el transporte del metotrexato (MTX) con su toxicidad y/o eficacia en pacientes con artritis reumatoide (AR)^{3,4}. Como Sala-Icardo et al. estudiamos los polimorfismos rs1801131 y rs1801133 del gen MTHFR, y no encontramos resultados estadísticamente significativos en cuanto a la toxicidad del MTX. Sin embargo, al estudiar la asociación de la efectividad del MTX, nuestros resultados muestran que 2 polimorfismos (rs17421511 y rs1476413) del gen MTHFR muestran significación estadística. En cuanto a los genes relacionados con el transporte, a diferencia de los autores del manuscrito, no hallamos asociación entre rs1045642 del gen ABCB1 y la toxicidad del MTX. En este caso, nosotros estudiamos otros polimorfismos en este mismo gen (rs1858123, rs10280623 y rs868755) con resultados estadísticamente significativos.

Por último, FPGS es un gen relacionado con la activación del MTX dentro de la célula. Sala-Icardo et al. describen una asociación significativa entre la toxicidad del MTX y rs1544105 de FPGS. En nuestro trabajo, seleccionamos otros polimorfismos del mismo gen que también mostraron significación estadística, pero estos se relacionaron con la supervivencia del fármaco.

De manera global, las conclusiones de Sala-Icardo et al. coinciden con las nuestras: existe una asociación entre polimorfismos en genes relacionados con el transporte y la activación del MTX

y su toxicidad en pacientes con AR. A pesar de ello, queremos destacar que, independientemente del interés creciente por la farmacogenética y el incremento de publicaciones que estudian genes relacionados con el metabolismo de acción y el transporte del MTX en AR, la mayoría siguen presentando resultados contradictorios. La disparidad de resultados obtenidos entre los grupos, pueden deberse a diferentes motivos: sesgo de selección de los genes candidatos, variabilidad en la definición clínica de toxicidad y/o eficacia y, elección de las variables. Asimismo, creemos que debemos realizar un paso adelante en el diseño de estos estudios y evaluar los diferentes polimorfismos en muestras de población más amplias y mejorar la estrategia de selección de los enzimas tras-membrana o intracelulares implicados con el fin de obtener una aplicabilidad en práctica clínica de nuestros hallazgos en el laboratorio⁵.

Bibliografía

- Sala-Icardo L, Lamana A, Ortiz AM, García Lorenzo E, Moreno Fresneda P, García-Vicuña R, et al. Impacto de variantes genéticas del transportador de membrana que une ATP B1, la aicar transformilasa/IMP ciclohidrolasa, la folilpoliglutamatosintetasa y la metileno-tetrahidrofolatorreductasa en la toxicidad de metotrexato. *Reumatol Clin*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2016.08.006>.
- Moya P, Corominas H, Salazar J, Baiget M. Farmacogenética del metotrexato. *Reumatol Clin Supl*. 2016;11:8–15.
- Moya P, Salazar J, Arranz MJ, Díaz-Torné C, del Río E, Casademont J, et al. Methotrexate pharmacokinetic genetic variants are associated with outcome in rheumatoid arthritis patients. *Pharmacogenomics*. 2016;17:25–9.
- Salazar J, Moya P, Altés A, Díaz-Torné C, Casademont J, Cerdà-Gabarro D, et al. Polymorphisms in genes involved in the mechanism of action of methotrexate: Are they associated with outcome in rheumatoid arthritis patients? *Pharmacogenomics*. 2014;15:1079–90.
- Senapati S, Singh S, Das M, Kumar A, Gupta R, Kumar U, et al. Genome-wide analysis of methotrexate pharmacogenomics in rheumatoid arthritis shows multiple novel risk variants and leads for TYMS regulation. *Pharmacogenet Genomics*. 2014;24:211–9.

Patricia Moya^{a,*}, Hèctor Corominas^b, Juliana Salazar^c
y César Díaz-Torné^a

^a *Unitat de Reumatologia, Hospital Universitari de Sant Pau, Barcelona, España*

^b *Servei de Reumatologia, Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona, España*

^c *Servei de Genètica, Hospital Universitari de Sant Pau, Barcelona, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pmoyaa@santpau.cat (P. Moya).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2016.12.002>

1699-258X/

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.