

Polimorfismos genéticos:

susceptibilidad para el desarrollo de cáncer y predicción de la respuesta al tratamiento

AMALIA LAFUENTE

Departamento de Farmacología y Química Terapéutica. Facultad de Medicina. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

El cáncer es una enfermedad compleja en cuya etiopatogenia participan múltiples factores ambientales y genéticos¹. La contribución al riesgo de presentar esta enfermedad que ejercen cada uno de estos factores es pequeño, a diferencia de lo que ocurre en las enfermedades hereditarias, en las que un solo gen determina de forma muy importante el riesgo (fig. 1)². Cuando hablamos de susceptibilidad genética nos referimos mayoritariamente a alteraciones que se dan en los genes que participan en el metabolismo de cancerígenos³. Estas alteraciones se traducen en procesos de detoxificación incompletos, lo que aumenta la disponibilidad y el tiempo de exposición a tóxicos. Las alteraciones genéticas constitutivas que afectan a una parte significativa de la población (> 1%) se conocen como polimorfismos genéticos⁴. Los de nucleótido único (SNP, *single nucleotide polymorphism*) son la modalidad más frecuente de polimorfismos. Consiste en un cambio de un solo nucleótido por otro en el ADN genómico^{5,6}. También pueden darse deleciones (ausencias), inserciones o multiplicación genética (varias copias) (fig. 2). En los últimos años se han publicado múltiples artículos sobre la posible asociación de determinados polimorfismos con el riesgo de tener cáncer; a pesar de ello, esta asociación aún no está clarificada.

Los polimorfismos genéticos pueden estar también involucrados en la variabilidad en la respuesta a la quimioterapia y, en general, a la respuesta a los fármacos^{7,8}. En este caso, los polimorfismos afectan a los sistemas metabólicos encargados de activar o inactivar a los agentes antineoplásicos y también a sus dianas farmacológicas, por lo que afectarán tanto su eficacia como su toxicidad⁹.

Puntos clave

- Los estudios de susceptibilidad genética al cáncer incluyen, fundamentalmente, alteraciones en los genes que participan en el metabolismo de cancerígenos y que se traducen en procesos de detoxificación incompletos, lo que aumenta la disponibilidad y el tiempo de exposición a estos tóxicos.
- A las alteraciones genéticas constitutivas que afectan a una parte significativa de la población (> 1%) se les conoce como polimorfismos genéticos.
- La contribución al riesgo de presentar una determinada enfermedad que ejercen cada uno de estos factores es moderado, a diferencia de lo que ocurre en las enfermedades hereditarias, en las que un solo gen determina de forma muy importante el riesgo.
- Cada vez es más importante estudiar el mayor número posible de genes candidatos para establecer un mapa genético de riesgo lo más completo posible.
- Los polimorfismos implicados en la farmacogenética del tratamiento antineoplásico comprenden no sólo aquellos que afectan a genes implicados en el metabolismo (activación/inactivación) de los agentes quimioterapéuticos, sino también a sus dianas farmacológicas. Esto justifica la variabilidad que pueda observarse tanto en la respuesta (eficacia) como en la toxicidad de estos fármacos.
- A través de las características genéticas del individuo y del tumor será posible predecir la respuesta farmacológica, individualizar las pautas terapéuticas y seleccionar la dosis más adecuada para cada paciente.

Polimorfismos metabólicos y riesgo de cáncer

La mayoría de carcinógenos no actúa directamente, sino que requiere una activación metabólica para ejercer sus efectos oncogénicos. La dosis "efectiva" de un carcinógeno dependerá principalmente de la acción de las enzimas activadoras (fase I, citocromos P450 [CYP]) y detoxificadores (fase II, N-acetiltransferasa [NAT], glutatión transferasa [GST]). Por tanto, las variaciones interindividuales en el metabolismo de estos compuestos pueden ser determinantes en la susceptibilidad al cáncer^{10,11}. En otras ocasiones, la susceptibilidad genética viene determinada por mutaciones germinales en los

Genes y enfermedad

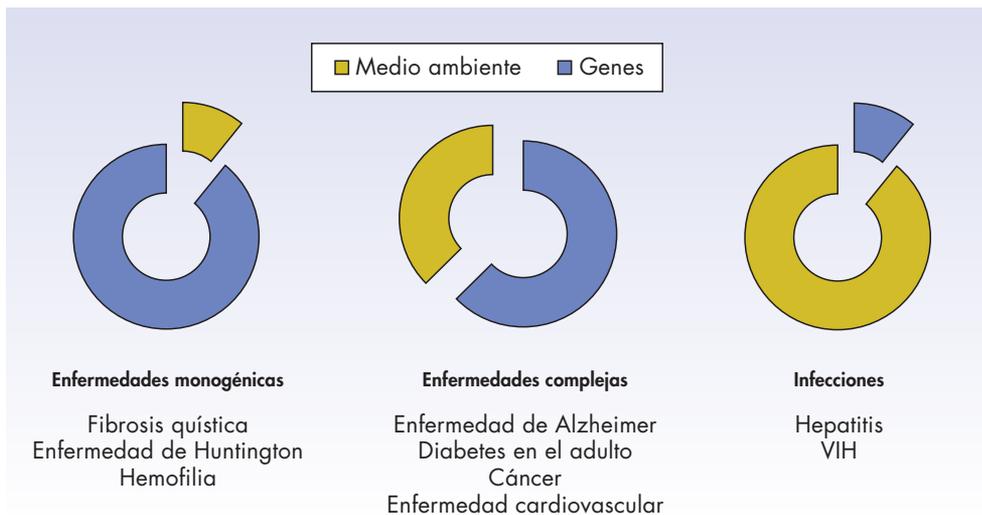


Figura 1. Contribución de los factores genéticos al desarrollo de enfermedades monogénicas, complejas o infecciosas.

genes asociados a tumores, lo que puede implicar variaciones interindividuales en la capacidad de reparación del ADN.

Citocromos P450

De la familia de los CYP, el CYP1A1 se expresa sólo en tejidos extrahepáticos (entre ellos, el pulmón) y oxida los hidrocarburos aromáticos policíclicos del tabaco a metabolitos oxidados muy tóxicos¹². Se han identificado varios alelos polimórficos en este gen. En población japonesa, la presencia del alelo MspI parece estar asociada con una mayor incidencia de cáncer de pulmón^{13,14}, aunque otros estudios no han reproducido estos resultados.

Respecto al CYP2D6, existen al menos 30 variantes alélicas¹⁵ que dan lugar a distintos fenotipos: metabolizador lento (3-5%), intermedio (30%), rápido (60%) y ultrarrápido (1-7%)¹⁶⁻¹⁹. Este citocromo activa algunas nitrosaminas carcinogénicas del tabaco; así, se propone a los metabolizadores rápidos como individuos de riesgo para el cáncer de pulmón, aunque existe controversia en cuanto a los resultados²⁰.

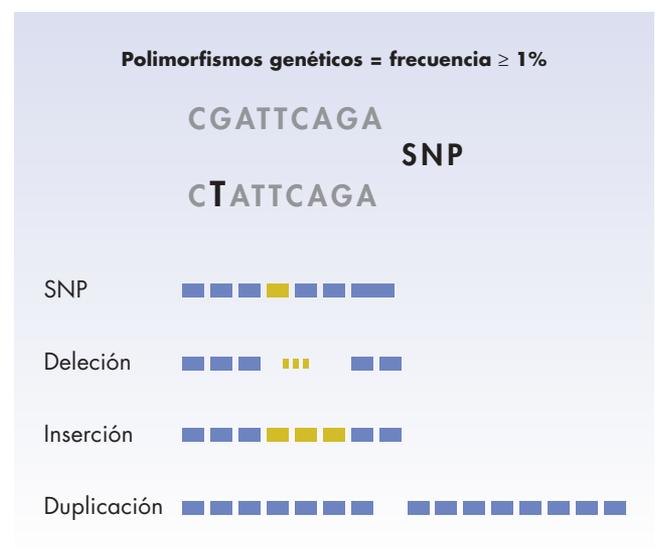


Figura 2. Tipos de polimorfismos genéticos. Ejemplo de polimorfismo de un solo nucleótido (SNP).

Tabla 1. Polimorfismos genéticos más estudiados en relación con el riesgo de presentar cáncer

Enzima	Isoforma	Polimorfismo F/G1	Neoplasia	Referencias
CYP	1A1	G:MspI	Pulmón	13
		G:exón 7 (codón 462)	Pulmón	14
	2D6	F: Metabolizadores rápidos	Pulmón	20
NAT	2	F/G: Metabolizadores lentos	Vejiga urinaria	21,22
		F/G: Metabolizadores rápidos	Colon	23
GST	M1	G/F: nulo	Pulmón, vejiga urinaria	24-26
	T1	G: nulo	Colon	27, 28
NQO	1	G:C609T	Pulmón, colon	29,30

F: estudios realizados con fenotipo; G: estudios realizados con genotipo.

N-acetiltransferasas

Estas enzimas detoxifican aminas aromáticas presentes en algunos ambientes laborales, en el humo del tabaco y en los alimentos cocinados. Los genes *NAT1* y *NAT2* que codifican estas enzimas son polimórficos, con variantes que dan lugar a fenotipos de metabolizador lento (60% caucásicos) y rápido (40%). El polimorfismo *NAT2* se ha estudiado ampliamente en relación con el riesgo de cáncer de vejiga^{21,22} y cáncer colorrectal²³.

Glutation transferasas

Son una familia enzimática multigénica (alfa, mu, theta y pi) que cataliza la conjugación de compuestos cancerígenos. El conjugado es menos tóxico y más hidrosoluble. Dentro de la clase mu, el gen *GSTM1* presenta una delección en el 40-60% de la población²⁴ e inactiva eficazmente los epóxidos del benzopireno del tabaco. Recientes metaanálisis lo señalan como un factor de riesgo moderado para cáncer de pulmón²⁵ y cáncer vejiga²⁶. En cuanto a la clase theta, también presenta una delección del gen *GSTT1* en un 10-60% de la población, dependiendo de la etnia. El genotipo nulo se ha relacionado con el riesgo de cáncer colorrectal^{27,28}.

NAD(P)H quinona oxidoreductasa (NQO1)

Cataliza la reducción de 2 electrones de los compuestos con estructura quinona (benzoquinonas y benzopirenoquinonas del tabaco, quinonas de origen endógeno), evitando su participación en reacciones redox y la formación de radicales libres de oxígeno. El polimorfismo consiste en una mutación de C a T en el codón 609 y se traduce en una inactivación de la enzima. Se han descrito asociaciones entre este polimorfismo y el riesgo de cáncer de pulmón²⁹ y cáncer de colon³⁰.

Polimorfismos genéticos y predicción de la respuesta a la quimioterapia

El tratamiento antineoplásico constituye un caso especial para los estudios de farmacogenética, ya que deberemos considerar no sólo las características genéticas del huésped/paciente (individual), sino también las características genéticas del propio tumor, que pueden diferir de las anteriores³¹. La ventaja de los estudios de farmacogenética individual frente a la tumoral es que los polimorfismos pueden estudiarse a partir de ADN linfocitario obtenido mediante una extracción sanguínea.

De los múltiples agentes quimioterapéuticos disponibles en la actualidad, esta revisión se centrará en los 3 grupos de fármacos que se utilizan en el tratamiento de las neoplasias gastrointestinales: fluoropirimidinas, CPT11 y oxaliplatino.

Fluoropirimidinas

Su mecanismo de acción principal es la inhibición de la timidilato sintasa (TS), única fuente de timidina esencial para la síntesis de ADN. La sensibilidad de las células tumorales a

estos fármacos depende de la intensidad de la inhibición³²⁻³⁴. Los tumores con elevada expresión TS no responden bien al 5-fluorouracilo (5-FU)³⁵. El gen que codifica la TS es polimórfico en la región promotora, con lo que los individuos homocigotos para esta variación expresan tres veces más TS sistémica y presentan una menor respuesta al 5-FU³⁶. Además, el 5-FU se convierte en fluorodeoxiuridina monofosfato (FdUMP), su metabolito activo, por la acción de la timidina fosforilasa (TP). La actividad de esta enzima es cuatro veces mayor en tejido tumoral que en el sano, lo que favorece una mayor concentración de metabolitos activos en el tumor³⁷. Sin embargo, los tumores humanos con TP más elevada son precisamente los que no responden a estos fármacos³⁷. La dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) metaboliza e inactiva a las fluoropirimidinas y, por tanto, las diferencias genéticas en el gen que codifica esta enzima pueden determinar la vida media de estos fármacos, su eficacia y toxicidad. La deficiencia de DPD puede llevar a toxicidad grave por 5-FU, que puede ser fatal³⁸. Por el contrario, una expresión tumoral de DPD elevada puede predecir una inactivación rápida y, en consecuencia, una respuesta pobre al fármaco³⁹.

CPT-11 o irinotecan

Su mecanismo de acción es la inhibición de la enzima topoisomerasa I. La toxicidad de estos fármacos se ha relacionado con variaciones interindividuales en la glucuronconjugación hepática. El SN-38 es el metabolito activo de CPT-11, que se conjuga e inactiva a través de la uridin difosfato glucuronosil transferasa (*UGT1A1*)⁴⁰. Aproximadamente el 60% de individuos caucásicos tiene algún tipo de polimorfismos en la región promotora *UGT1A1* asociado a una disminución de la actividad enzimática, lo que explicaría el aumento de la toxicidad de estos fármacos en estos pacientes⁴¹. En este sentido, hay que recordar que los pacientes con enfermedad de Gilbert, que se debe a un defecto genético en el gen *UGT1A1*, presentarán una respuesta tóxica exagerada si se someten a tratamiento con irinotecan⁴².

Oxaliplatino

Este análogo del platino presenta una toxicidad superior a la del cisplatino. Dado el mecanismo de acción de estos fármacos, es lógico pensar que las variaciones en los genes reparadores determinarán una mayor respuesta terapéutica, ya que no pueden corregir las lesiones provocadas por ellos mismos. La expresión de *ERCC1*, uno de estos genes reparadores, se ha asociado de forma inversa con la respuesta al tratamiento y la supervivencia⁴³.

Otros antineoplásicos

Los agentes alquilantes, como la ciclofosfamida, el CNU o la tiotepa, que se utilizan para el tratamiento de diversas neoplasias, se conjugan e inactivan a través del sistema GST. Muchos tumores sobreexpresan este sistema metabólico⁴⁴⁻⁴⁶, lo que contribuye a la aparición de quimiorresistencia. Además, los polimorfismos individuales, como el de *GSTP1*, influirán en la respuesta al tratamiento, como ocurre en pacientes con cáncer de mama tratadas con ciclofosfamida⁴⁷.

Conclusiones

Los datos de que disponemos en la actualidad demuestran que los polimorfismos metabólicos ejercen una contribución al riesgo de cáncer moderada. La mayoría de los estudios presenta un limitado poder estadístico, ya que las frecuencias alélicas son bajas y el tamaño de la muestra reducido. Es por esto que se precisan estudios con un amplio número de muestras y que incluyan múltiples polimorfismos y análisis estadísticos complejos.

En cuanto a los estudios de farmacogenética sobre el tratamiento antineoplásico, su principal objetivo en las últimas décadas ha sido la predicción de la toxicidad grave, como demuestran los estudios con 5-FU o CPT-11. En la actualidad, pretende aplicar los conocimientos adquiridos con el fin de individualizar las pautas terapéuticas y seleccionar la dosis más adecuada para cada paciente en función de su genotipo.

Bibliografía



● Importante ● Muy importante

■ Metaanálisis
 ■ Ensayo clínico controlado
 ■ Epidemiología

1. Vainio H. Biomarkers in metabolic subtyping. Relevance for environmental cancer control. *Arch Toxicol* 1998;20(Suppl):303-10.
2. Peto J. Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature* 2001;411:390-5.
3. ● Ishibe N, Kelsey KT. Genetic susceptibility to environmental and occupational cancers. *Cancer Cause and Control* 1997;8:504-13.
4. ●● Nebert DW. Suggestions for the nomenclature of human alleles: relevance to ecogenetics, pharmacogenetics and molecular epidemiology. *Pharmacogenetics* 2000;10:279-90.
5. ●● Roses AD. Pharmacogenetics and future drug development and delivery. *Lancet* 2000;355:1358-61.
6. Brookes AJ. The essence of SNPs. *Gene* 1999;134:177-86.
7. Marshall A. Getting the right drug into the right patient. *Nature Biotechnol* 1998;16:S9-12.
8. Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature* 2000;405:857-65.
9. ●● Iqbal S, Lenz HJ. Determinants of prognosis and response to therapy in colorectal cancer. *Current Oncology Reports* 2001;3:102-8.
10. ● Clapper ML. Genetic polymorphism and cancer risk. *Current Oncology Reports* 2000;2:251-6.
11. Raunio H, Husgafvel-Pursiainen K, Anttila S, Hietanen E, Hirvonen A, Pelkonen O. Diagnosis of polymorphisms in carcinogen-activating and inactivating enzymes and cancer susceptibility—a review. *Gene* 1995;159:113-21.
12. Whitlock JP. Induction of cytochrome P4501A1. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1999;39:103-25.
13. Kawajiri K, Nakachi K, Imai K, Yoshii A, Shinoda N, Watanabe J. Identification of genetically high risk individuals to lung cancer by DNA polymorphisms of the cytochrome P4501A1 gene. *FEBS Lett* 1990;263:131-3. EPI
14. Hayashi S, Watanabe J, Nakachi K, Kawajiri K. Genetic linkage of lung cancer-associated MspI polymorphisms with amino acid replacement in the heme binding region of the human cytochrome P4501A1 gene. *J Biochem* 1991;110:407-11.
15. Wolf CR, Smith G. Cytochrome P450 CYP2D6. En: Vainis P, Malalts N, Lang M, d'Errico A, et al, editors. *Metabolic polymorphisms and susceptibility to cancer*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1999; p. 209-29.
16. Daly AK, Brockmüller J, Broly F, Eichelbaum M, Evans WE, González FJ, et al. Nomenclature for human CYP2D6 alleles. *Pharmacogenetics* 1996;6:193-201.
17. Sachse C, Brockmüller J, Bauer S, Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet* 1997;60:285-95. EPI
18. Johansson I, Lundqvist E, Bertilsson L, Dahl ML, Sjöqvist F, Ingelman-Sundberg M. Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 CYP2D locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:11825-9. (2261-10)
19. Agundez JA, Ledesma MC, Ladero JM, Benítez J. Prevalence of CYP2D6 gene duplication and its repercussion on the oxidative phenotype in a white population. *Clin Pharmacol Ther* 1995;57:265-9. EPI (2261-11)
20. Ayeshe R, Idle JR, Ritchie JC, Crothers MJ, Hetzel MR. Metabolic oxidation phenotypes as markers of lung cancer susceptibility. *Nature* 1985;312:169-70.
21. Cartwright RA, Glashan R, Rogers HJ, Ahmad RA, Barham Hall D, Higgins E, et al. Role of N-acetyltransferase phenotypes in bladder carcinogenesis: a pharmacogenetic epidemiological approach to bladder cancer. *Lancet* 1982;2:842-5.
22. Brockmüller J, Cascorbi I, Kerb R, Roots I. Combined analysis of inherited polymorphisms in arylamine N-acetyltransferase 2, glutathione S-transferases M1 and T1, microsomal epoxide hydrolase and cytochrome P450 enzymes as modulators of bladder cancer risk. *Cancer Res* 1996;56:3915-25.
23. González FJ, Idle JR. Pharmacogenetic phenotyping and genotyping. Present status and future potential. *Clin Pharmacokinet* 1994;26:59-70.
24. Lafuente A, Pujol F, Carretero P, Pérez Villa J, Cuchi A. Human Glutathione S-transferase μ (GST μ) deficiency as a marker for the susceptibility to bladder and larynx cancer among smokers. *Cancer Lett* 1993;68:49-54.
25. Houlston RS. Glutathione S-transferase M1 status and lung cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:675-82.
26. Engel LS, Taioli E, Pfeiffer R, García-Closas M, Marcus P, Lan Q, et al. Pooled analysis and meta-analysis of glutathione S-transferase M1 and bladder cancer: a HuGE Review. *Am J Epidemiol* 2002;156:95-109.
27. Deakin M, Elder J, Hendrickse C, Peckham D, Balswin D, Pantin C, et al. Glutathione S-transferase GSTT1 genotypes and susceptibility to cancer: studies and interactions with GSTM1 in lung, oral, gastric and colorectal cancers. *Carcinogenesis* 1996;17:881-4.
28. Laso N, Lafuente MJ, Mas S, Trias M, Ascaso C, Molina R, et al. Glutathione S-transferase (GSTM1 and GSTT1)-dependent risk for colorectal cancer. *Anticancer Res* 2002;22:3399-404.
29. Rosvold EA, McGlynn KA, Lustbader ED, Buetow KH. Identification of an NAD(P)H:quinone oxidoreductase polymorphism and its association with lung cancer and smoking. *Pharmacogenetics* 1995;5:199-206.
30. Lafuente MJ, Casterad X, Trias M, Ascaso C, Molina R, Ballesta A, et al. NAD(P)H: quinone oxidoreductase-dependent risk for colorectal cancer and its association with the presence of K-ras mutations in tumors. *Carcinogenesis* 2000;21:1813-9.
31. ●● Innocenti F, Iyer L, Ratain MJ. Pharmacogenomics of chemotherapeutic agents in cancer treatment. En: Licinio J, Wong ML, editors. *Pharmacogenomics. The search for individualized therapies*. Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim 2002; p. 283-309.
32. Berger SH, Jeng CH, Johnson LF, Berger FG. Thymidylate synthase overproduction and gene amplification in fluorodeoxyuridine-resistant human cells. *Mol Pharmacol* 1985;28:461-7.
33. Danenberg KD, Dannenberg PV. Activity of thymidylate synthase and its inhibition by 5-fluorouracil in highly enzyme-overproducing cells resistant to 10-propargyl-5,8-dideazafofolate. *Mol Pharmacol* 1989;36:219-23.
34. Spears CP, Gustavson BG, Berne M, Frosing R, Bernstein L, Hayes AA. Mechanism of innate resistance to thymidylate synthase inhibition alter 5-fluorouracil. *Cancer Res* 1988;48:5894-900.
35. Johnston PG, Lenz HJ, Leichman CG, Danenberg KD, Allegra CJ, Danenberg PV, et al. Thymidylate synthase protein and gene expression predicts for response to 5-fluorouracil, leucovorin in patients with colorectal and gastric cancer. *Cancer Res* 1995;55:1407-12.
36. Villafranca E, Okruzhonov Y, Domínguez MA, García-Foncillas J, Azinovic I, Martínez E, et al. Polymorphisms of the repeated sequences in the enhancer region of the thymidylate synthase gene promoter may predict downstaging after preoperative chemoradiation in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1779-86.
37. Ishikawa T, Sekiguchi F, Fukase Y, Sawada N, Ishitsuka H. Positive correlation between the efficacy of capecitabine and doxifluridine and the ratio of thymidine phosphorylase to dihydropyrimidine dehydrogenase activities in tumors in human cancer xenografts. *Cancer Res* 1998;58:685-90.
38. Lu Z, Zhang R, Diasio RB. DPD activity in human peripheral blood mononuclear cells and liver: population characteristics, newly identified deficient patients and clinical implications in 5 FU chemotherapy. *Cancer Res* 1993;53:5433-8.
39. Uetake H, Ichikawa W, Takechi T, Fukushima M, Nihei Z, Sugihara K. Relationship between intratumoral dihydropyrimidine dehydrogenase activity and gene expression in human colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 1999;5:2836-9.
40. Gupta E, Mick R, Ramírez J, Wang X, Lestingi TM, Vokes EE, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the topoisomerase inhibitor irinotecan in cancer patients. *J Clin Oncol* 1995;15:1502-10.
41. Lampe JW, Bigler J, Horner NK, Potter JD. UDP Glucuronosyl-transferase (UGT1A1*28 and UGT1A6*2) polymorphisms in Caucasians and Asians: relationship to serum bilirubin concentrations. *Pharmacogenetics* 1999;9:341-9.

42. Wasserman E, Myara A, Lokiec F, Goldwasser F, Trivin F, Mahjoubi M, et al. Severe CPT-11 toxicity in patients with Gilbert's syndrome: two case report. *Ann Oncol* 1997;8:1049-51.
43. Metzger R, Leichman CG, Danenberg KD, Lenz HJ, Hayashi K, Groshen S, et al. ERCC1 mRNA levels complement TS mRNA levels in predicting response and survival for gastric cancer patients receiving combination cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998;16:309-16.
44. Lafuente A, Giralt M, Cervelló I, Pujol F, Mallol J. Glutathione S-transferase activity in human superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Comparison with healthy controls. *Cancer* 1990;65:2064-8.
45. Moral A, Lafuente A, Molina R, Piulachs J, Castel T, Trias M. Immunohistochemical study of alpha, mu and pi class glutathione S transferase expression in malignant melanoma. *Brit J Dermatol* 1997;136:345-50.
46. Lafuente A, Maristany M, Arias C, Cuchi A, Lafuente MJ. Glutathione and Glutathione S-transferases in human squamous cell carcinomas of the larynx and GSTM1 dependent risk. *Anticancer Res* 1998;18:107-12.
47. Sweeney C, Mc Clure GY, Fares MY, Stone A, Coles BF, Thompson PA, et al. Association between survival after treatment for breast cancer and glutathione S-transferase P1 Ile105Val polymorphism. *Cancer Res* 2000;60:5621-4.

Bibliografía recomendada

Ishibe N, Kelsey KT. Genetic susceptibility to environmental and occupational cancers. *Cancer Cause and Control* 1997;8:504-13.

Repaso de las aportaciones de la epidemiología molecular a los estudios de susceptibilidad al cáncer, donde se pone de manifiesto que el área de investigación más activa la ha constituido el estudio de los genes relacionados con el metabolismo de tóxicos. Se hace un amplio repaso de los trabajos realizados con el polimorfismo NAT2 y los genes reparedores y se plantean líneas de continuidad en el futuro.

Nebert DW. Suggestions for the nomenclature of human alleles: relevance to ecogenetics, pharmacogenetics and molecular epidemiology. *Pharmacogenetics* 2000;10:279-90.

Trabajo de revisión básico para entender los conceptos fundamentales en farmacogenética. Se subraya la importancia de los estudios de correlación genotipo-fenotipo.

Clapper ML. Genetic polymorphism and cancer risk. *Current Oncology Reports* 2000;2:251-6.

Revisión de los polimorfismos asociados al riesgo de cáncer (CYP1A1, CYP2D6, CYP2E1, NAT, GST y NQ). Se señala también el interés de los estudios que asocian estos polimorfismos con marcadores intermedios de enfermedad, como son los aductos de ADN o los intentos de asociar un genotipo con el riesgo de presentar un subtipo de tumor con características moleculares propias.

Iqbal S, Lenz HJ. Determinants of prognosis and response to therapy in colorectal cancer. *Current Oncology Reports* 2001;3:102-8.

Los autores comentan sus propios resultados en quimioterapia del cáncer colorrectal respecto a determinantes como TS y DPD. La revisión aborda tanto las características farmacogenéticas del tumor (TS, TP, DPD, ERCC1) como los polimorfismos individuales (TS y UGT1A1).

Innocenti F, Iyer L, Ratain MJ. Pharmacogenomics of chemotherapeutic agents in cancer treatment. En: Licinio J, Wong ML, editors. *Pharmacogenomics. The search for individualized therapies*. Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim 2002; p. 283-309.

Se trata del capítulo de un libro dedicado a los agentes quimioterapéuticos. Es una revisión muy completa de los determinantes tanto de toxicidad como de eficacia. En el caso de la toxicidad se comenta la farmacogenética de la mercaptopurina, 5-FU, irinotecan, amonafida y de los regímenes CMF (ciclofosfamida, MTX y 5FU). Los determinantes de respuesta incluyen el estudio de las mutaciones en la familia GST.