

## Farmacogenómica del metotrexate: estrategia para una terapéutica más individualizada en pacientes con artritis reumatoide

Juan Pablo Mena-Ramírez,<sup>a\*</sup> Mario Salazar-Páramo<sup>a,b</sup> e Ingrid P. Dávalos-Rodríguez<sup>a</sup>

<sup>a</sup>CUCS Universidad de Guadalajara y División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente y

<sup>b</sup>División de Investigación, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades  
Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México

Recibido en su versión modificada: 7 de enero de 2008

Aceptado: 27 de mayo de 2008

### RESUMEN

La artritis reumatoide es una enfermedad reumática frecuente en nuestro país. El metotrexate es uno de los fármacos más utilizados en este padecimiento, sin embargo, un porcentaje alto de pacientes suspende el tratamiento debido a los efectos adversos. Varios estudios han analizado los polimorfismos C677T y A1298C del gen de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) en pacientes con artritis reumatoide en relación con la eficacia, efectos colaterales y toxicidad que presentan con el metotrexate. Mediante técnicas moleculares factibles en nuestro país, como la PCR-RFLP, es posible determinar el polimorfismo MTHFR C677T, cuya frecuencia alélica en México es alta, en pacientes con artritis reumatoide con el fin de identificar a quienes tendrán mayor riesgo para presentar toxicidad y efectos colaterales y a quienes responderán mejor al metotrexate, permitiendo así un tratamiento más individualizado, objetivo de la farmacogenómica.

### Palabras clave:

Metilentetrahidrofolato reductasa, metotrexate, artritis reumatoide, farmacogenómica

### SUMMARY

Rheumatoid arthritis (RA) is a common rheumatic disease in Mexico. Methotrexate (MTX) is a drug frequently used in the treatment of this disease. However, treatment discontinuation due to side effects is also common. Inter-individual differences in effectiveness and occurrence of side effects in RA patients treated with MTX (RA-MTX) have been reported. Several studies analyzed the presence of MTHFR C677T and A1298C polymorphisms in RA-MTX patients associated with effectiveness, side effects and toxicity. Given the high frequency of the MTHFR C677T polymorphism in Mexico, it is of utmost interest to determine the allelic and genotypic frequency of these polymorphisms in patients with RA-MTX. The use of molecular techniques, feasible in our country, such as PCR/RFLP (Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism) can allow us to identify these MTHFR genotypes among RA-MTX patients in order to target patients at risk of developing drug toxicity, side effects or better MTX efficacy. The ultimate goal is to develop individualized treatment, as promised by the field of pharmacogenomics.

### Key words:

MTHFR, methotrexate, rheumatoid arthritis, pharmacogenomics

### Introducción

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica inflamatoria de etiología desconocida que afecta principalmente las articulaciones de manera simétrica, ocasionando en la mayoría de los casos destrucción articular. Su prevalencia en México es alta, alrededor de 1%.<sup>1</sup> Las estrategias en el tratamiento de la artritis reumatoide pretenden mejorar la calidad de vida de los pacientes y retrasar el daño articular. Para esto existe un gran número de fármacos disponibles, entre los cuales están los modificadores de la

enfermedad (DMARD, *disease modifying antirheumatic drugs*), que controlan la actividad clínica durante el curso de la enfermedad.

### Metotrexate en artritis reumatoide

El metotrexate es actualmente uno de los fármacos mejor estudiados y el DMARD más utilizado en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide. Es un análogo estructural del ácido fólico que actúa como inhibidor altamente selectivo

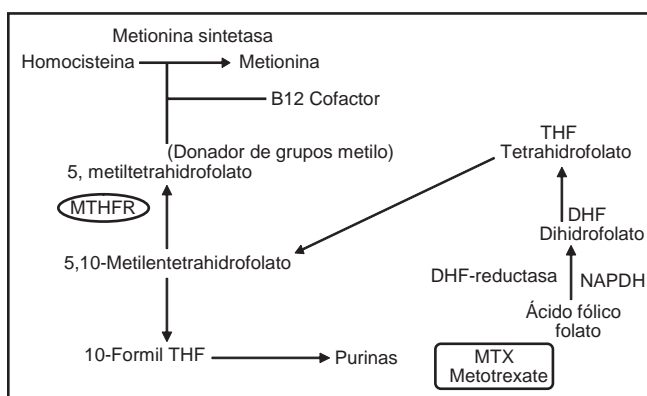
\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Juan Pablo Mena-Ramírez. División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Sierra Mojada 800, Col. Independencia, 44630 Guadalajara, Jalisco, México. Tel.: (33) 3618 9410. Fax: (33) 3618 1756. Correo electrónico: papismen2000@yahoo.com.mx; ingriddavalos@hotmail.com

de la enzima dihidrofolato reductasa, bloqueando la regeneración de tetrahidrofolatos, la forma activa de los folatos.<sup>2</sup> Factor importante en el uso del metotrexate es la variabilidad en la eficacia y toxicidad que muestran los pacientes al medicamento; se ha observado que 20 a 25% de los pacientes lo suspende debido a efectos colaterales como náusea, vómito, úlcera gastrointestinal y daño hepático.<sup>3,4</sup>

Aunque existen algunos productos biológicos (modificadores de la respuesta biológica como anti-TNF $\alpha$  o IL1) para tratar la artritis reumatoide, el metotrexate continúa utilizándose como tratamiento preferencial y en ocasiones como terapia adyuvante. La terapia farmacológica ha mostrado diferencias interindividuales en la respuesta y toxicidad al metotrexate. Esta heterogeneidad es resultado de factores individuales (ambientales y propios de la enfermedad) y genéticos.<sup>5</sup> En este sentido, la farmacogenómica, un campo de investigación de reciente inicio, estudia los genes farmacológicamente relevantes y cómo las variaciones en éstos condicionan la respuesta a determinados medicamentos en un individuo específico o en una población. Lo anterior con el objetivo primordial de proporcionar una terapia más individualizada de acuerdo con la constitución genética de los pacientes.

### Enzima metilentetrahidrofolato y polimorfismos en este gen

La enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) participa en la vía del ácido fólico y su conexión con enzimas asociadas al metabolismo del metotrexate (Figura 1). La MTHFR cataliza la reducción del 5,10-metilentetrahidrofolato a 5-metiltetrahidrofolato, un cofactor indispensable como donador de grupos metilos requeridos para llevar a cabo la remetilación de homocisteína a metionina. Varios polimorfismos han sido descritos en el gen MTHFR, los más frecuentes son C677T y A1298C. El polimorfismo C677T es un cambio



**Figura 1.** Participación de la enzima MTHFR en la vía del ácido fólico y su relación con enzimas asociadas con el metabolismo del metotrexate. 10-formil THF = 10-Formil tetrahidrofolato, DHF-reductasa = Dihidrofolato reductasa, MTHFR = Metilentetrahidrofolato reductasa, NAPDH = Nicotinamida-adenina dinucleotido fosfato.

de nucleótido C por T en la secuencia del gen, lo que da origen a una variante termolábil de la enzima con actividad reducida en individuos homocigotos. Un segundo polimorfismo, el A1298C, es un cambio de A por C que también afecta la actividad de la enzima, aunque en menor grado.<sup>6,7</sup> La frecuencia de este polimorfismo varía entre las poblaciones estudiadas; en México es alta (44 a 58%).<sup>8,9</sup> Estudios recientes han analizado la asociación de los polimorfismos MTHFR C677T y A1298C con la respuesta al tratamiento o toxicidad por metotrexate;<sup>3,4</sup> los resultados han sido diversos. Estos polimorfismos han sido analizados en múltiples enfermedades como defectos del tubo neural, preeclampsia y enfermedad cardiovascular.<sup>9</sup> En México son escasos los datos de estos polimorfismos en pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexate.<sup>10</sup> Estudios recientes en grupos de pacientes con artritis reumatoide especialmente europeos, han analizado la posible asociación con la variación interindividual en eficacia y toxicidad al tratamiento con metotrexate,<sup>3-5</sup> sugiriendo que la farmacogenómica puede ser aplicable a la artritis reumatoide.

### Conclusiones y perspectivas

Aun con los grandes avances en terapias farmacológicas, como los agentes biológicos, el metotrexate sigue siendo el DMARD más empleado en artritis reumatoide. Sin embargo, un número importante de pacientes con artritis reumatoide abandona el tratamiento debido a los efectos adversos. En México son escasos los estudios de polimorfismos genéticos asociados a medicamentos en pacientes con artritis reumatoide, por lo que es útil conocer la frecuencia de variantes polimórficas en éstos, identificadas mediante la técnica molecular de PCR-RFLP (*polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism*), procedimiento factible y relativamente económico que puede realizarse con la infraestructura que se tiene en el país. De manera general, la técnica consiste en el corte con enzimas (endonucleasas) de restricción de un fragmento de ADN amplificado en múltiples copias de la región del gen y observación de los fragmentos cortados con las enzimas en geles de poliacrilamida. De encontrarse asociación con la respuesta al metotrexate, la identificación de los genotipos para MTHFR C677T y A1298C en pacientes con artritis reumatoide permitiría crear un perfil individual e identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar algún efecto colateral o mayor eficacia al tratamiento con dicho medicamento. Esto representaría una aplicación de la farmacogenómica recientemente denominada "índice genético" o perfil genético,<sup>11</sup> que permite la oportunidad de ofrecer un tratamiento más individualizado a los pacientes.

### Referencias

1. Secretaría de Salud, México, enero 03, 2007, Disponible en [http://www.salud.gob.mx/ssa\\_app/noticias/datos/2007-01-03\\_2732.html](http://www.salud.gob.mx/ssa_app/noticias/datos/2007-01-03_2732.html)
2. Weinblatt ME, Maier AL, Fraser PA, Coblyn JS. Longterm prospective study of methotrexate in rheumatoid arthritis: Conclusion after 132 months of therapy. J Rheumatol 1998;25:238-242.

3. **Hughes LB, Beasley TM, Patel H, Tiwari HK, Morgan SL, Baggott JE, et al.** Racial/ethnic differences in allele frequencies of single nucleotide polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and their influence on response to methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1213-1218.
4. **Van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, Huizinga CJ, Giesendorf BA, de Boo TM, et al.** The C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: A genetic risk factor for methotrexate-related elevation of liver enzymes in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2001;44:2525-2530.
5. **Hider S, Buckley C, Silman AJ, Symmons DP, Bruce IN.** Factors influencing response to disease modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:11-16.
6. **van der Put NM, Gabreels F, Stevens EM, Smeitink JA, Trijbels FJ, Eskes TK, et al.** A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: An additional risk factor for neural-tube defects? *Am J Hum Genet* 1998;62:1044-1051.
7. **Frosst P, Blom H, Milos R.** Identification of a candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Nat Genet* 1995;10:111-113.
8. **Mutchinick OM, López MA, Luna L, Waxman J, Babinsky VE.** High prevalence of the thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase variant in Mexico: A country with a very high prevalence of neural tube defects. *Mol Genet Metab* 1999;68:461-467.
9. **Dávalos IP, Olivares N, Castillo MT, Cantú JM, Ibarra B, Sandoval L, et al.** The C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene in Mexican mestizo neural-tube defects parents, control mestizo and native populations. *Ann Génétique* 2000;43:89-92.
10. **Dávalos IP, Mena JP, Bañuelos-Gallo D, Sánchez-Hernández JD, Sandoval L, González-López L, et al.** Variant C677T in the methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. Implication with an increase in the level transaminases. *J Rheumatol* 2006;33:418-A51.
11. **Kremer MJ.** Methotrexate pharmacogenomics. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1121-1123.