



Dos variantes genéticas podrían estar incidiendo en la respuesta y toxicidad de la terapia usada contra el cáncer de colon

1 SEPT 2021 Salud

La población costarricense posee **dos variantes genéticas muy específicas** que inciden en la excelente respuesta, pero con una importante toxicidad, de la quimioterapia más frecuentemente usada en pacientes con cáncer de colon metastásico.

De esa forma se puede resumir dos artículos científicos recientemente publicados, primeros en el país y efectuados por investigadores de la Universidad de Costa Rica (UCR), **los cuales brindan pistas sustanciales para ayudar a las y los médicos a tomar decisiones durante el tratamiento contra el cáncer de colon.**

Las variantes genéticas son conocidas como **C677T y A1298C** —en el gen MTHFR— unos poliformismos o, mejor dicho, unas alteraciones causadas cuando hay una o más mutaciones en una secuencia particular del ADN.

“¿Qué pasa con estas variantes? Que se relacionan con proteínas que alteran o modifican la respuesta del fármaco dentro del metabolismo del paciente, especialmente, de la

quimioterapia que se utiliza de manera más frecuente en este tipo de enfermedad llamada 5-fluorouracilo. Este es el tratamiento estándar de cáncer de colon metastásico. Entonces, **encontramos que estas alteraciones hacen que el tratamiento sea más eficaz**", comentó el Dr. Allan Ramos Esquivel, médico especialista en Medicina Interna y Oncología de la UCR, y quien lideró el estudio mediante el apoyo del Centro de Hemoglobinas Anormales y Trastornos Afines (Cihata-UCR).



¿De dónde vienen las mutaciones? ¿Por qué están presentes solo en algunos costarricenses? Por el mestizaje. Estudios del Cihata-UCR señalan que en la población mestiza hay más frecuencia de esas alteraciones. En la imagen está el Dr. Ricardo Chinchilla, parte del equipo investigador.

Karla Richmond

Con la contribución gestada desde la UCR, de la mano con la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), se da un paso fundamental contra un padecimiento que enferma a casi 1 257 costarricenses cada año. De esa cifra, 722 fallecieron, según el último reporte Globocan de la [Organización Mundial de la Salud](#).

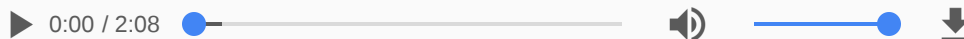
Así, por primera vez el país cuenta **con información científica sólida** sobre esas dos alteraciones que, aunque han sido ampliamente estudiadas, hasta hace poco habían sido relegadas como actores secundarios dentro del metabolismo de fármacos. Es decir, cómo el ser humano procesa y asimila los medicamentos.

Además, ofrece claves primordiales del porqué, ante el abordaje terapéutico tan específico para tratar el cáncer de colon, **los latinoamericanos responden diferente en comparación con otras etnias caucásicas o asiáticas**.

“Básicamente, estamos hablando de variantes de un gen que le permiten al medicamento o a la quimioterapia funcionar mejor. En estas posiciones, la C677T y A1298C, es donde están las variaciones que hacen distinta la respuesta. Pero, **si bien hay una mayor**

respuesta, puede ser que en algunos pacientes la quimioterapia le genere una mayor toxicidad”, amplió el Dr. Ramos.

En el siguiente audio, el Dr. Ricardo Chinchilla, parte del equipo investigador y excolaborador del Cihata-UCR, habla sobre la metodología de los estudios.



Desde el Cihata-UCR

La investigación de las variantes genéticas comienzan en el Cihata-UCR. En sus inicios, las variantes se describían para enfermedades trombóticas, coágulos en la sangre y para alteraciones durante el desarrollo embriológico. Con este aporte también se documenta que las alteraciones, además de estar relacionadas con procesos hematológicos (de sangre), influyen en el metabolismo de ciertos medicamentos.

“Por eso quisimos salirnos de la parte hematológica y explorarlo desde la perspectiva oncológica”. Dr. Allan Ramos Esquivel.

¿Más efectos secundarios?

Es posible. El primer artículo divulgado en agosto de 2020 en la revista [Anticancer Research](#) esclareció si la toxicidad de la quimioterapia (lo que produce los efectos adversos) era ocasionada por las variantes encargadas de procesar el medicamento cuando entra al organismo humano.

Como resultado, **se evaluaron a 50 pacientes con cáncer colorrectal metastásico** que recibían el fármaco. Estos fueron seguidos durante los primeros cuatro ciclos de tratamiento y se les analizó el ADN. El resultado fue contundente.

“Los individuos que portaban al menos un alelo mutante del polimorfismo C677T tenían un mayor riesgo de experimentar **anemia, neutropenia** (bajo número de los glóbulos blancos dedicados a combatir infecciones), **trombocitopenia** (pocas plaquetas para coagular la sangre), **neuropatía** (lesión en nervios y ganglios), **diarrea y síndrome mano-pie** (enrojecimiento, hinchazón y dolor en las palmas de manos y pies), en comparación con los pacientes portadores de los alelos de tipo salvaje (normales)”, se cita en el artículo científico.

Por su parte, “la presencia del alelo mutante del polimorfismo MTHFR A1298C se asoció con **un mayor riesgo de anemia y trombocitopenia**”, se lee en el documento.



Los científicos usaron la misma técnica estandarizada del Cihata-UCR pero aplicada a otro contexto: el oncológico.

Laura Rodríguez Rodríguez

Mejor respuesta

El estudio anterior dio pie a la siguiente publicación efectuada en **junio de 2021**, esta vez, en la revista [Pharmacogenetics and Genomics](#).

En esa ocasión, el equipo científico se centró en analizar si las variantes C677T y A1298C incidían de alguna forma en el **tipo de respuesta de la quimioterapia**.

De esta manera, se le dio seguimiento a un total de 68 pacientes del Hospital San Juan de Dios, desde enero de 2019 hasta noviembre de 2020, con quimioterapia en primera línea. A diferencia del primer estudio, aquí se contempló un factor adicional: **el índice de supervivencia**.

“Los pacientes que albergan uno o ambos alelos (...) C677T **tuvieron una mejor respuesta global**. No se encontró asociación entre los genotipos MTHFR A1298C y la respuesta general”, se cita en el estudio.

Por lo tanto, los resultados de ambas investigaciones se pueden explicar de la siguiente manera: **las alteraciones C677T y A1298C son cómplices en la toxicidad de la quimioterapia en pacientes con adenocarcinoma colorrectal** (uno de los tipos de tumores malignos más graves en el colon).

Pero, si bien se pueden dar efectos adversos producto de esa toxicidad, los pacientes con los genotipos 677 TT y CT en el gen de estudio **tuvieron una supervivencia progresiva más prolongada** que los individuos carentes de esa mutación.

“Con esto logramos saber que, si bien la quimioterapia es muy buena, también puede generar muchos efectos secundarios. En este caso, el estudio nos alerta que en presencia de estas variantes génicas podríamos esperar más efectos secundarios. Sin embargo, **se puede valorar mantener el tratamiento cuando sea posible porque, a la larga, vamos a tener una mejor respuesta**”, indicó el Dr. Ramos.



El joven médico especialista resaltó que se puede hacer investigación clínica y atender pacientes. “Esto se logra solo con un equipo comprometido y para ayudar a futuros pacientes a tratar de conocer por qué alguien responde diferente”, enfatizó el Dr. Ramos.

Karla Richmond

Aporte a la ciencia

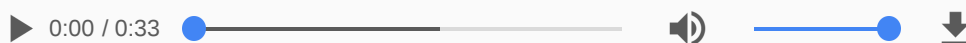
Con la información obtenida se da una opción adicional para que el personal médico y oncológico **valore no suspender la quimioterapia** en caso de que un paciente posea muchos efectos secundarios.

En cambio, el médico especialista puede contemplar hacer **un esfuerzo adicional para disminuir dichos efectos, y que el abordaje terapéutico haga su trabajo para la mejoría del paciente a largo plazo.**

“Esta investigación es un paso intermedio que aporta en conocer por qué unas personas responden mejor que otras. Es difícil predecir de forma certera qué le va a pasar al

paciente en el tratamiento. Por eso, en donde se puede obtener mayor utilidad con este estudio es en aquellos pacientes que están teniendo mayores efectos secundarios, donde nosotros como médicos oncólogos queremos estar seguros si mantener la terapia o suspenderla. **Si sabemos que tiene la variante del gen se puede mantener la terapia (controlando los efectos secundarios, claramente) en búsqueda de la mejor respuesta a largo plazo**", aseguró el Dr. Ramos.

En el siguiente audio, el Dr. Ricardo Chinchilla, parte del equipo investigador y excolaborador del Cihata-UCR, habla sobre la relevancia de los estudios.



Pero con estos hallazgos también llegan nuevas dudas: **¿qué pasa si algún paciente no tiene las variantes? ¿Quiere decir que la quimioterapia no le funcionará?**

“Hay que partir del hecho de que la quimioterapia generalmente usada en personas con cáncer colorrectal sirve para la gran mayoría de los pacientes. Ahora bien, es posible que la quimioterapia beneficie a los que no tienen las variantes, pero no los beneficiará tanto como a los pacientes que sí las tienen. **Con estos análisis ahora sabemos que los pacientes con las variantes responden mejor.** Evidentemente, no toda la población costarricense tiene las alteraciones. Solo una tercera parte de los pacientes de la muestra del estudio las poseían, por mencionar un ejemplo”, agregó el Dr. Ramos.

Si se quiere sintetizar de forma más simple, en cuanto al tratamiento contra el cáncer de colon metastásico los artículos científicos muestran preliminarmente dos tipos de pacientes según su genética. Aquellos con el **gen salvaje (normal)** y aquellos con un **gen heterocigoto (alterado)**, en el cual la quimioterapia responde mejor.

Desde la perspectiva del Dr. Ramos, **“basta con tener una versión del gen mutado para que la quimioterapia sea más eficaz”.**

“No solo estas variantes están relacionadas. Hay muchas vinculadas en estas vías de metabolismo de fármacos y **queremos seguir estudiando otras alteraciones descritas** para otros países, pero que no sabemos si están en el nuestro”, concluyó el Dr. Ramos.

Puede leer los artículos científicos en

1. [Association of C677T and A1298C MTHFR Polymorphisms and Fluoropyrimidine-induced Toxicity in Mestizo Patients With Metastatic Colorectal Cancer | Anticancer Research \(iiarjournals.org\)](#)
2. [C677T and A1298C MTHFR gene polymorphisms and response to fl... : Pharmacogenetics and Genomics \(lww.com\)](#)

Metodología

El estudio obtuvo los permisos éticos requeridos, los consentimientos informados de los pacientes, muestras de sangre, análisis genéticos; además del seguimiento durante un periodo determinado.



[Jennifer Jiménez Córdoba](#)

Periodista, Oficina de Divulgación e Información

Área de cobertura: ciencias de la salud

jennifer.jimenezcordoba@ucr.ac.cr

Etiquetas: [cancer](#), [colon](#), [variantes](#), [quimioterapia](#).