

MEETING

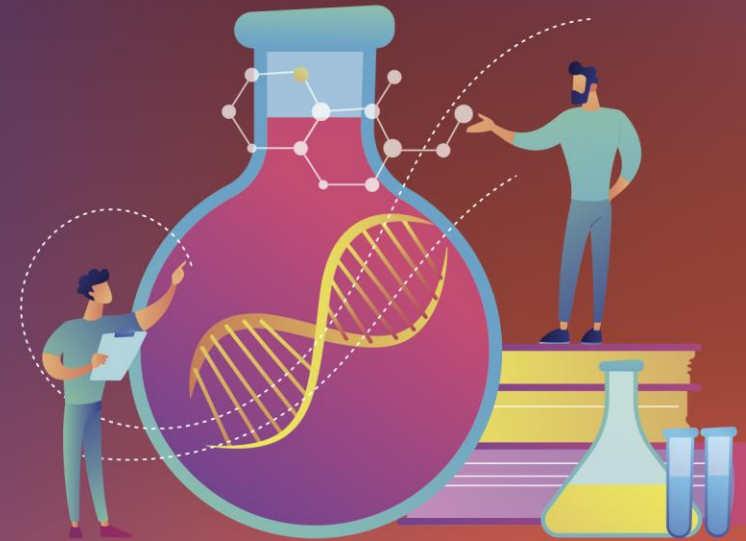
GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU RELEVANCIA CLÍNICA

RELEVANCIA DE UGT1A EN LMC

KAREN ILENIA ÁLVAREZ TOSCO

HOSPITAL UNIVERSITARIO NUESTRA SEÑORA DE CANDELARIA

ORGANIZA



Leucemia mieloide crónica

- Elevación de granulocitos inmaduros y no funcionales
- Cromosoma Philadelphia
- Amplio conocimiento de la fisiopatología molecular
- Terapias dirigidas

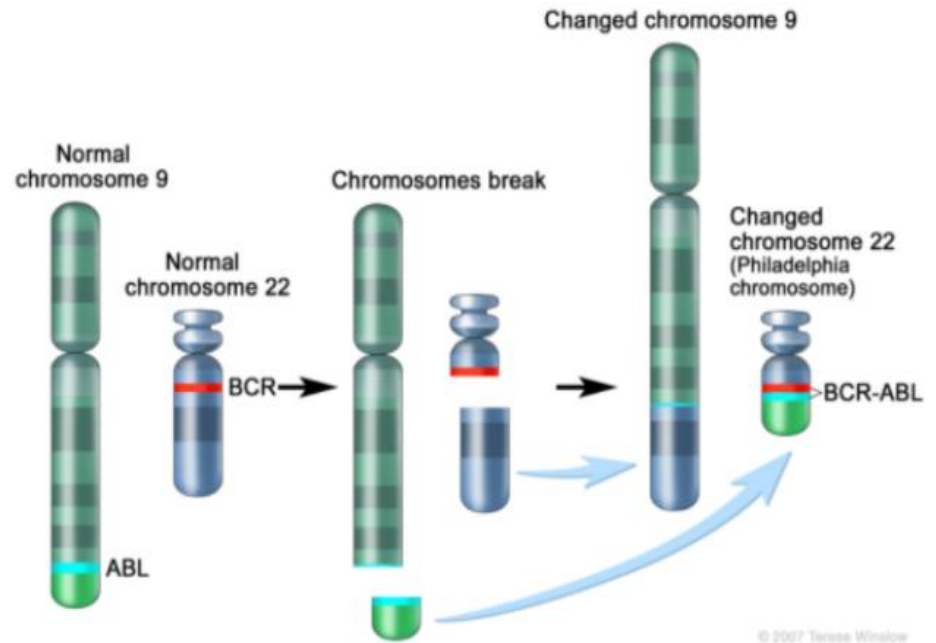


Imagen tomada de National Cancer Institute.org: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/patient/cml-treatment-pdq>

ORGANIZA



M E E
T I N G

GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU
RELEVANCIA CLÍNICA



ITKs

Imatinib

Nilotinib

Dasatinib

Bosutinib

Ponatinib

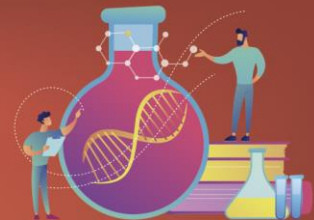
- Control de la enfermedad alcanzando una respuesta citogenética completa y una respuesta molecular mayor
- **Monitorización de los niveles plasmáticos**

ORGANIZA



MEE
TING

GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU
RELEVANCIA CLÍNICA



Nilotinib



Toxicidad hepática con elevación de la **bilirrubina** total y alteración de las pruebas funcionales hepáticas

Genotipo **UGT1A1**:



- Codifica para la enzima UDP-glucuroniltransferasa
- Metabolismo de la bilirrubina
- Inhibida por nilotinib

ORGANIZA



M E E
T I N G

GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU
RELEVANCIA CLÍNICA



UGT1A1

Poor metabolizers

UGT1A1*28/*28

UGT1A1*6/*28

UGT1A1*6/*6

- ***28:** inserción de dos nucleótidos (TA) en el interior de la caja TATA dando lugar a la secuencia (TA)7TAA
- ***6:** transición que da lugar a un cambio de una glicina por una arginina.

ORGANIZA



M E E
T I N G


GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU
RELEVANCIA CLÍNICA



Published: 05 July 2007

Pharmacogenomics

UGT1A1 promoter polymorphism increases risk of nilotinib-induced hyperbilirubinemia

J B Singer , Y Shou, F Giles, H M Kantarjian, Y Hsu, A S Robeva, P Rae, A Weitzman, J M Meyer, M Dugan & O G Ottmann

Leukemia **21**, 2311–2315(2007) | [Cite this article](#)

332 Accesses | **85** Citations | **0** Altmetric | [Metrics](#)

ORGANIZA



M E E
T I N G

GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU
RELEVANCIA CLÍNICA



Influence of *UGT1A1* *6, *27, and *28 Polymorphisms on Nilotinib-induced Hyperbilirubinemia in Japanese Patients with Chronic Myeloid Leukemia

Maiko ABUMIYA¹, Naoto TAKAHASHI^{2,*}, Takenori NIIOKA¹, Yoshihiro KAMEOKA², Naohito FUJISHIMA², Hiroyuki TAGAWA², Kenichi SAWADA² and Masatomo MIURA¹

¹Department of Pharmacy, Akita University Hospital, Akita, Japan

²Department of Hematology, Nephrology, and Rheumatology, Akita University Graduate School of Medicine, Akita, Japan

- Elevación por encima de hiperbilirrubinemia grado 1 en aquellos pacientes con genotipo **UGT1A1*28/*28 y UGT1A1*6/*28**
- El tiempo medio de elevación de los niveles de bilirrubina en los pacientes con estos genotipos fue de **2 semanas**

ORGANIZA



M E E
T I N G

GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU
RELEVANCIA CLÍNICA



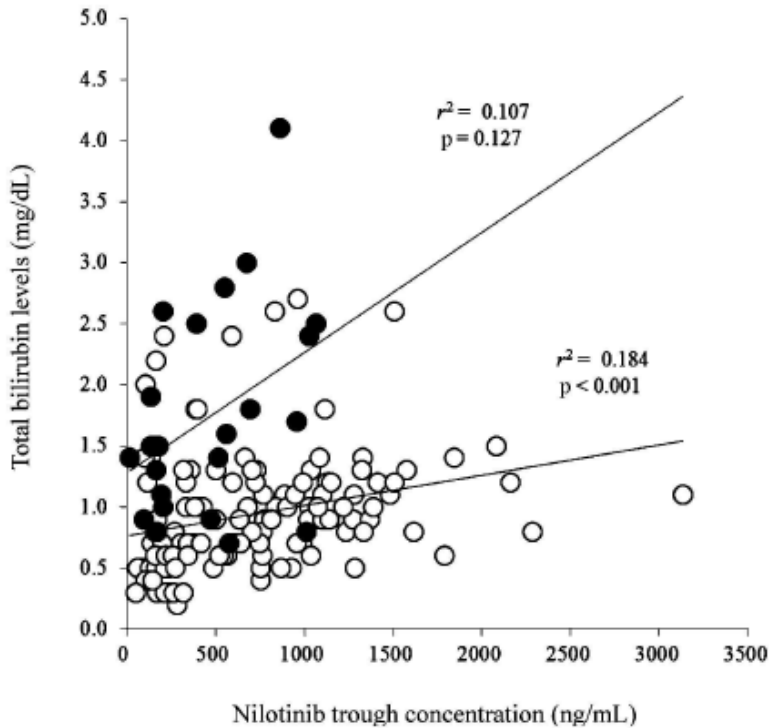
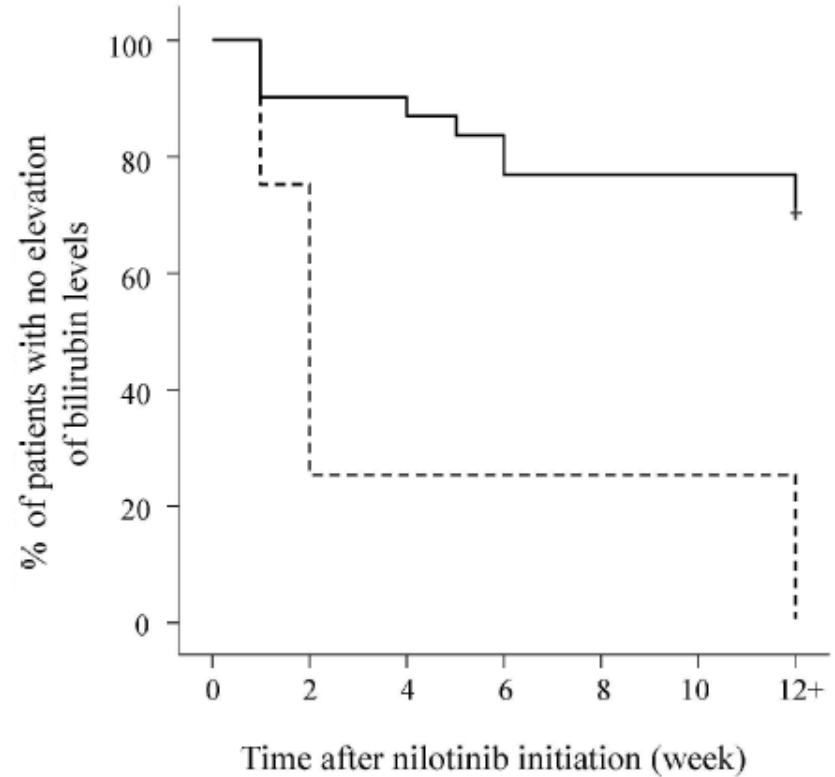


Fig. 2. The correlation between nilotinib C_0 and total bilirubin levels in the maintenance phase after the beginning of therapy
 Open circles, patients with *UGT1A1**1/*1, *1/*6, *1/*28, or *27/*28 genotypes; closed circles, patients with the *UGT1A1**6/*6 or *6/*28 genotypes.

Figuras tomadas del artículo : Abumiya M, Takahashi N, Niioka T, Kameoka Y, Fujishima N, Tagawa H, Saw K, Miura M. Influence of UGT1A1 6, 27, and 28 polymorphisms on nilotinib-induced hyperbilirubinemia in Japanese patients with chronic myeloid leukemia. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2014;29(6):449-54. doi: 10.2133/dmpk.DMPK-14-RG-031. Epub 2014 Jun 3. PMID: 24898899.



Median time (week) to elevation of bilirubin levels
 — **1/*1 + *1/*6 + *1/*28 + *27/*28* not reached
 - - - **6/*6 + *6/*28* 2.0
 Hazard ratio: 6.11 (95% CI, 1.81 – 20.65), $p = 0.004$

ORGANIZA



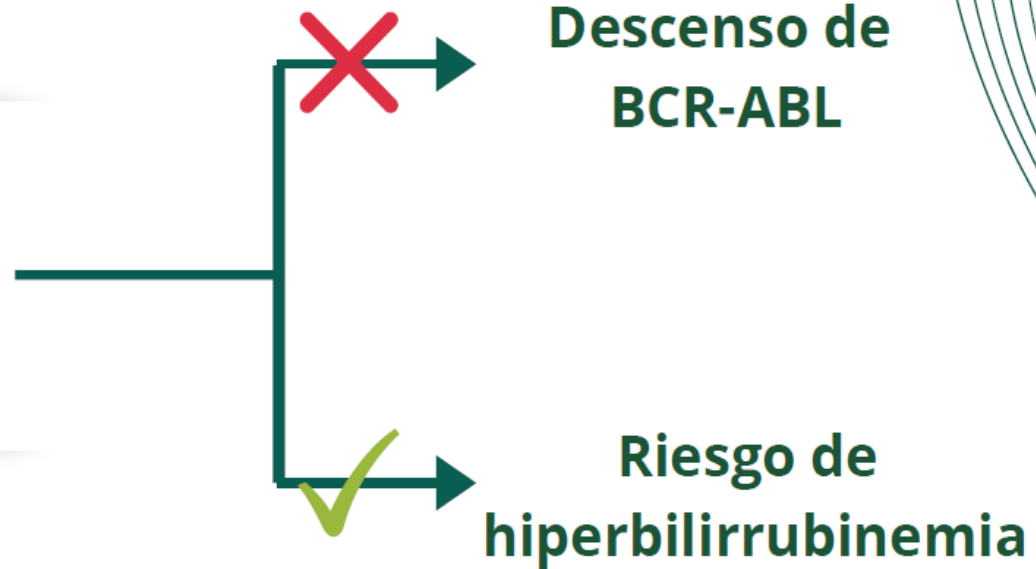
M E E
T I N G

GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU
RELEVANCIA CLÍNICA



Monitorización de concentraciones

Concentración valle
en el estado
estacionario (C_{min})



ORGANIZA



M E E
T I N G

GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU
RELEVANCIA CLÍNICA



Monitorización de concentraciones

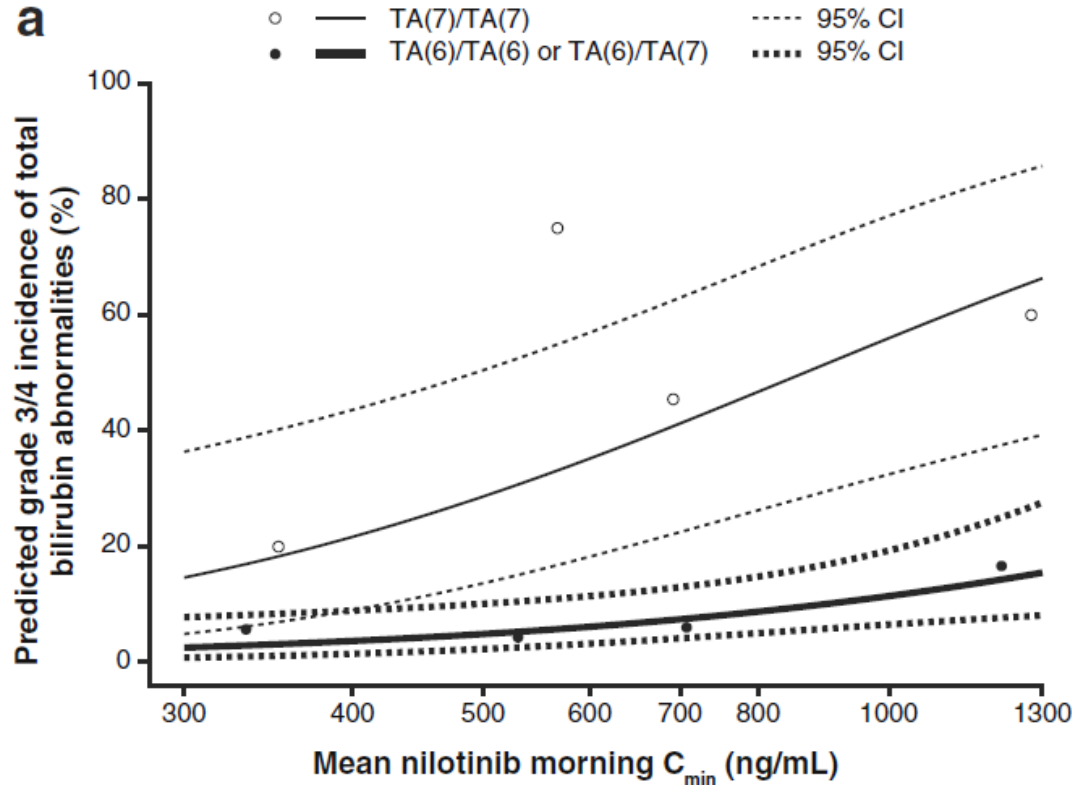


Figura tomada del artículo: Giles, F.J., Yin, O.Q.P., Sallas, W.M. *et al.* Nilotinib population pharmacokinetics and exposure-response analysis in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia. *Eur J Clin Pharmacol* **69**, 813–823 (2013). <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1385-4>

ORGANIZA



M E E
T I N G

GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU
RELEVANCIA CLÍNICA



Monitorización de concentraciones

Poor metabolizers

C_{min}



500 ng/ml

Extensive metabolizers

C_{min}



800 ng/ml

ORGANIZA



M E E
T I N G

GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU
RELEVANCIA CLÍNICA



Selección de la dosis inicial

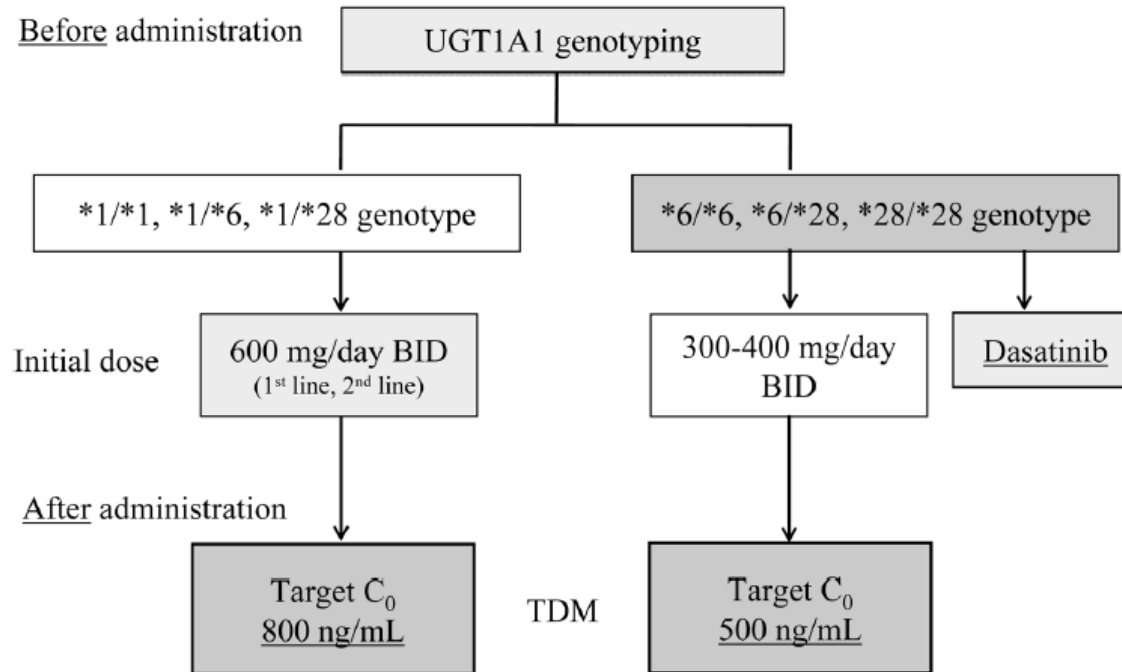


Fig. 4. A Proposed Therapeutic Strategy Using Nilotinib TDM for CML Patients

Figura tomada del artículo: Miura M. Therapeutic drug monitoring of imatinib, nilotinib, and dasatinib for patients with chronic myeloid leukemia. Biol Pharm Bull. 2015;38(5):645-54. doi: 10.1248/bpb.b15-00103. PMID: 25947908.

ORGANIZA



M E E
T I N G

GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU
RELEVANCIA CLÍNICA



Conclusiones - Relevancia del UGT1A

- Selección de dosis inicial
- Monitorización de concentraciones plasmáticas durante el tratamiento
- Mejorar el perfil de seguridad y favorecer la adherencia

ORGANIZA



M E E
T I N G

**GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU
RELEVANCIA CLÍNICA**



¡Muchas gracias!

ORGANIZA



MEE
TING

GENOTIPADO DEL GEN UGT1A Y SU
RELEVANCIA CLÍNICA

