



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

BIOMARCADORES PARA LA INDIVIDUALIZACIÓN POSOLÓGICA DE GEMCITABINA

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2021

Autor: Mar Sánchez Aguilar

Modalidad: Experimental/Revisión bibliográfica/Artículos científicos SCI

Tutor/es: Amelia Ramón López

RESUMEN

Gemcitabina es un fármaco antineoplásico, análogo de nucleósidos, ejerce su acción antiproliferativa tras la conversión intracelular en nucleótidos activos trifosforilados, interfiriendo en la síntesis de ADN y inhibiendo la actividad de la enzima ribonucleótido reductasa.

Está indicado en neoplasias de vejiga, de pulmón o de páncreas, tanto solo o en combinación con otros agentes antitumorales.

Además, es un fármaco con una ventana terapéutica estrecha y con una variabilidad en su farmacocinética considerablemente elevada. Junto con una correlación demostrada entre sus concentraciones plasmáticas, toxicidad y eficacia, queda patente el beneficio de la determinación de sus concentraciones plasmáticas en cada paciente, así como la individualización posológica en los mismos.

Se han identificado varios determinantes en la respuesta a la gemcitabina, como transportadores de membrana o enzimas que participan en su mecanismo de activación, y se han realizado estudios respecto a su posible función como biomarcadores de gemcitabina. Entre ellos destacan la enzima citidina deaminasa (CDA) encargada de la metabolización y la deoxicitidina quinasa (dCK), responsable del primer paso en la activación del fármaco; entre otros.

En esta revisión se realiza un análisis de los artículos que hablan sobre los biomarcadores incluidos en el modelo farmacocinético del fármaco, de los hallazgos descritos hasta ahora y de las perspectivas futuras.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	4
MATERIAL Y MÉTODOS	9
RESULTADOS	10
DISCUSIÓN	16
CONCLUSIÓN	31
BIBLIOGRAFÍA	32
ANEXO I.....	35



INTRODUCCIÓN

La gemcitabina (2',2'-difluorodesoxicitidina, dFdC) es un antimetabolito, análogo de la citidina, donde dos átomos de flúor han sustituido al hidroxilo de la ribosa. Es uno de los fármacos más utilizados en oncología clínica y se sitúa como el tercer agente antineoplásico prescrito en todo el mundo (1). Interfiere en la síntesis del ADN, actuando en la fase S del ciclo celular.

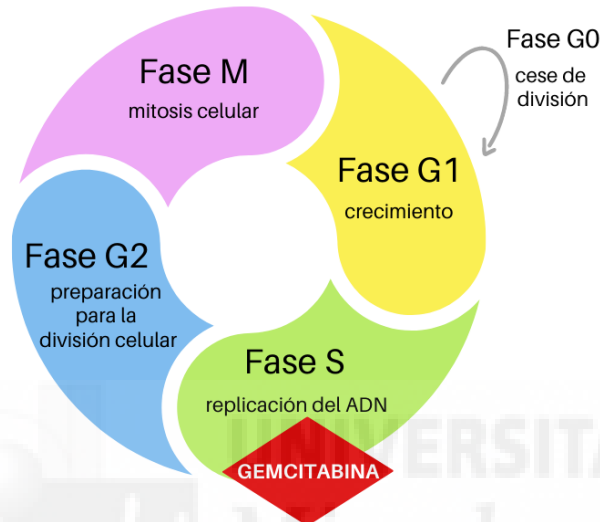


Figura 1. Ciclo celular y fase donde actúa la gemcitabina

Ejerce su acción en el interior de las células, a las cuales penetra mediante transportadores de nucleósidos equilibrantes (ENT1, ENT2) y concentrativos (CNT1, CNT2 y CNT3). Entre ellos, los principales mediadores de la captación de gemcitabina son el transportador humano equilibrado de nucleósidos 1 (hENT1) y el transportador humano concentrado de nucleósidos (hCNT3).

Una vez dentro, se activa mediante la enzima deoxicitidina quinasa (dCK), primero a su monofosfato (dFdCMP) y después a sus nucleósidos difosfato (dFdCDP) y trifosfato (dFdCTP), sus metabolitos activos, mediante una reacción de fosforilación secuencial.

La gemcitabina ejerce su acción citotóxica mediante 2 mecanismos(2):

- dFdCDP inhibe la actividad de la ribonucleótido reductasa (RR), enzima encargada de catalizar las reacciones que dan lugar a los

deoxinucleósidos trifosfatos (dCTP), moléculas esenciales para la síntesis del ADN; induciendo el agotamiento de la reserva celular de estas.

Esta enzima está compuesta por una subunidad grande, RRM1 y una pequeña, RRM2.

- dFdCTP se incorpora a la cadena de la ADN, compitiendo previamente con dCTP, lo que da lugar a un daño en la cadena. Además, el trifosfato de la gemcitabina también inhibe la CTP-sintetasa, afectando a la síntesis de ARN por agotamiento de CTP, disminuyendo también la síntesis de dCTP.

Por lo tanto, disminuyendo la concentración intracelular de dCTP, se facilita la incorporación de dFdCTP en la cadena de ADN. Tras esta incorporación se añade un desoxinucleótido más al ADN, que enmascara la gemcitabina; y es así como se produce una inhibición de la síntesis posterior de las cadenas de ADN. Al ser incapaz la ADN polimerasa épsilon de eliminar la gemcitabina incorporada en el ADN en crecimiento, esta parece inducir la apoptosis celular.

El aclaramiento hepático del fármaco está controlado principalmente por la enzima citidina desaminasa (CDA), la cual la inactiva a su metabolito primario 2',2'-difluorodeoxiuridina (dFdU) mediante la catalización de la reacción de deaminación.

Todo este mecanismo se encuentra ilustrado en la Figura 2.

Gemcitabina está indicada, sola o en combinación, en el tratamiento del cáncer de vejiga localmente avanzado o metastásico, adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado o metastásico, carcinoma epitelial de ovario localmente avanzado o metastásico, cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, no operable y cáncer de pulmón no microcítico metastásico o localmente avanzado.

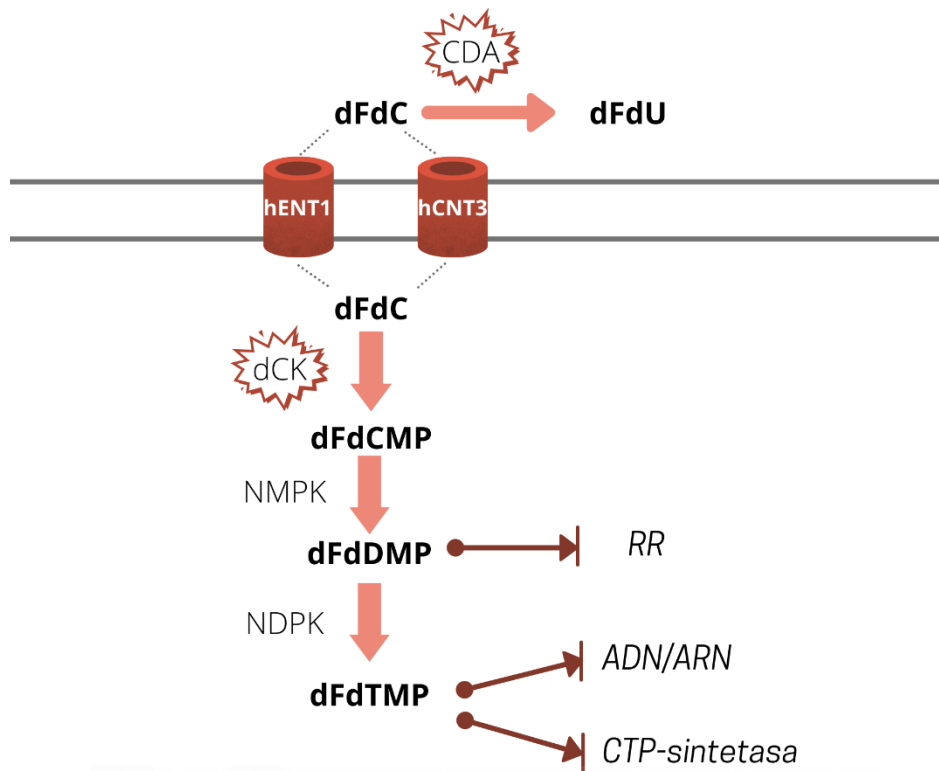


Figura 2. Mecanismo de acción de la gemcitabina

Habitualmente, gemcitabina se administra en perfusión intravenosa de 30 minutos de duración, con una dosis inicial recomendada alrededor de los 1000 mg/m² semanales en monoterapia o en combinación con otros fármacos antineoplásicos. Las combinaciones más comunes son con paclitaxel, cisplatino o carboplatino.

Se distribuye de forma amplia tanto en plasma como en los distintos tejidos al ser administrada vía intravenosa. Además, se considera desestimable la unión con proteínas plasmáticas.

El volumen de distribución es de 17,5l/m² presentando variabilidad según el sexo. La semivida, que también muestra variabilidad por sexo es de 42-94 minutos, siendo completa su eliminación a las 5-11 horas desde el comienzo de la perfusión. El aclaramiento sistémico también presenta variabilidad por sexo y edad, siendo este de entre 29.2 l/m² y 92,2 l/m² (variabilidad interindividual del 52%). Generalmente, las mujeres presentan un 25% menos de aclaramiento que los hombres, de forma aproximada.

En la semana siguiente a la administración de la gemcitabina, se recupera un 92-98% de la dosis mayoritariamente por la orina (99%) en la forma dFdU. El resto de la dosis se excreta mediante heces.

Los efectos adversos limitantes de dosis son la leucopenia, trombocitopenia y neutropenia. Además, cuando gencitambina se administra en combinación con paclitaxel o carboplatino la frecuencia de aparición de estos acontecimientos adversos aumenta(3).

La dosis, el intervalo entre las dosis y la velocidad de perfusión intravenosa influyen directamente en la gravedad y frecuencia de las reacciones adversas. El aumento de las transaminasas hepáticas (alanino aminotransferasa [ALT] aspartato aminotransferasa [AST],) y fosfatasa alcalina, además de náuseas, vómitos, proteinuria o hematuria son las reacciones adversas más comunes en el tratamiento quimioterápico con gemcitabina.

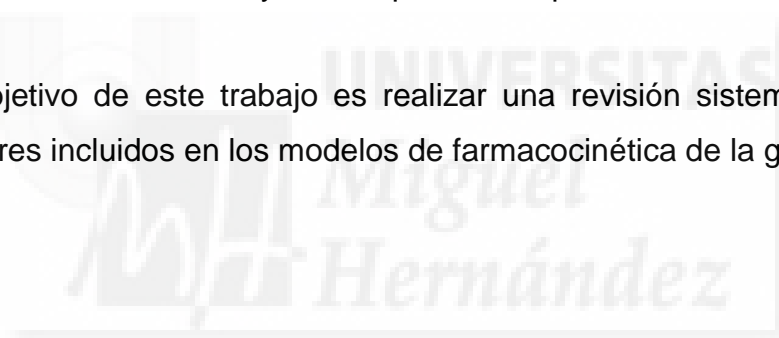
Las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio son entre 0.4-5 $\mu\text{g/ml}$. A concentraciones superiores a 5 $\mu\text{g/ml}$ no aumentan los niveles de dFdCTP, por lo que se deduce que la formación de este metabolito es saturable. Por lo tanto, al aumentar las concentraciones plasmáticas de gemcitabina, no se aumenta el efecto antineoplásico del fármaco, pero si se incrementa la gravedad de la toxicidad a nivel hematológico.

Siendo la gemcitabina un fármaco con una ventana terapéutica estrecha, con una elevada variabilidad en su farmacocinética y con una correlación demostrada entre sus concentraciones plasmáticas, toxicidad y eficacia, se pone de manifiesto el beneficio de la determinación de las concentraciones plasmáticas y el ajuste de dosis en base a los parámetros farmacocinéticos mencionados anteriormente. De hecho, la administración de una dosis estándar calculada en función de la superficie corporal genera el efecto deseado en algunos pacientes, pero puede generar toxicidad en otros o ineficacia. Es por ello que resulta fundamental la monitorización de sus concentraciones plasmáticas y personalización de la pauta posológica. La individualización de dicha pauta consiste en calcular los parámetros farmacocinéticos de cada paciente en función de sus características antropométricas, clínicas y del estado de la enfermedad. Esa información junto con la de los modelos farmacocinéticos poblacionales permiten el cálculo de los parámetros farmacocinéticos individuales mediante metodología bayesiana. Posteriormente estos valores ayudarán a la predicción de las concentraciones de fármaco futuras y por tanto

a la determinación de la dosis que permite alcanzar el efecto deseado en cada paciente. Así, la monitorización de las concentraciones plasmáticas de gemcitabina está justificada por las características farmacodinámicas y farmacocinéticas de la misma. A pesar de ello, la implementación en la práctica clínica es escasa debido a la inversión económica y de recursos humanos que supone.

Por otra parte, se han descrito diferentes marcadores predictivos con este fármaco, para personalizar aún más la quimioterapia. Los biomarcadores son parámetros utilizados para medir la respuesta al tratamiento. Se ha demostrado que las quimioterapias personalizadas basadas en determinados biomarcadores tienen una mayor eficacia y dan lugar a un mejor resultado en los pacientes. Por ello, la determinación de biomarcadores puede permitir una estrategia sofisticada para el diseño del tratamiento y una respuesta terapéutica más eficaz.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión sistemática de los biomarcadores incluidos en los modelos de farmacocinética de la gemcitabina.



MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio descriptivo transversal de los trabajos recuperados mediante revisión sistemática, así como un análisis crítico de los mismos.

El presente trabajo final de grado ha sido autorizado por la Oficina Evaluadora de Proyectos de la Universidad Miguel Hernández de Elche con número de autorización: TFG.GFA.ARL.MSA.210427 (Anexo I).

Los artículos a revisar se obtuvieron de la consulta directa y acceso a las siguientes bases de datos bibliográficas, todas ellas del campo de las ciencias de la salud: MEDLINE (mediante el buscador PubMed), Embase y Scopus.

Se consultó el DeCS – Descriptores de Ciencias de la Salud, desarrollado por la Biblioteca Regional de Medicina (BIREME). Se consideró adecuado el uso de los Términos “Gemcitabine”, “Biomarkers” y “Pharmacokinetics”. Con estos términos, se desarrolló la ecuación final de búsqueda empleada en la base de datos MEDLINE, mediante el buscador PubMed:

```
(gemcitabine[Title/Abstract]) AND ((biomarkers[MeSH Terms]) OR  
(biomarkers[Title/Abstract])) AND ((pharmacokinetics[MeSH Terms]) OR  
(pharmacokinetics[Title/Abstract]))
```

Tanto en la base de datos Embase como en Scopus, se adaptó la ecuación de búsqueda original para recuperar artículos en ellas.

Para el estudio, se escogieron artículos únicamente redactados en lengua inglesa, que siguieran los siguientes criterios: adecuados a los objetivos de la búsqueda (biomarcadores relacionados con la gemcitabina), poder recuperar el texto completo del artículo, realizados en humanos. Se excluyeron aquellos artículos realizados in vitro o en animales, que no incluyeran los objetivos de la búsqueda, o que estuvieran en otro idioma diferente del inglés.

RESULTADOS

Se recuperaron, al aplicar los criterios de búsqueda descritos, un total de 137 artículos: 37 en MEDLINE (via PubMed), 63 en Scopus y 37 en Embase.

Tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión comentados anteriormente en el apartado Material y métodos, se seleccionaron 7 artículos en MEDLINE, 1 en Scopus y 2 en Embase. Estos dos últimos finalmente se descartaron por no poder recuperar el texto completo.

Además, se revisó la bibliografía de los artículos recuperados mediante MEDLINE y Scopus, y de ella se recuperaron un total de 3 artículos. Por otra parte, se recuperaron 7 artículos mediante una búsqueda manual.

Finalmente se aceptaron un total de 16 (figura 4) estudios para su revisión y análisis crítico (tabla 1).

El año con mayor número de artículos fue el 2009, 2011 y 2012 con tres publicaciones en cada año. Los artículos procedían de varios países: Francia, EEUU, Italia, Japón y Reino Unido entre otros, y todos ellos estaban redactados en inglés.

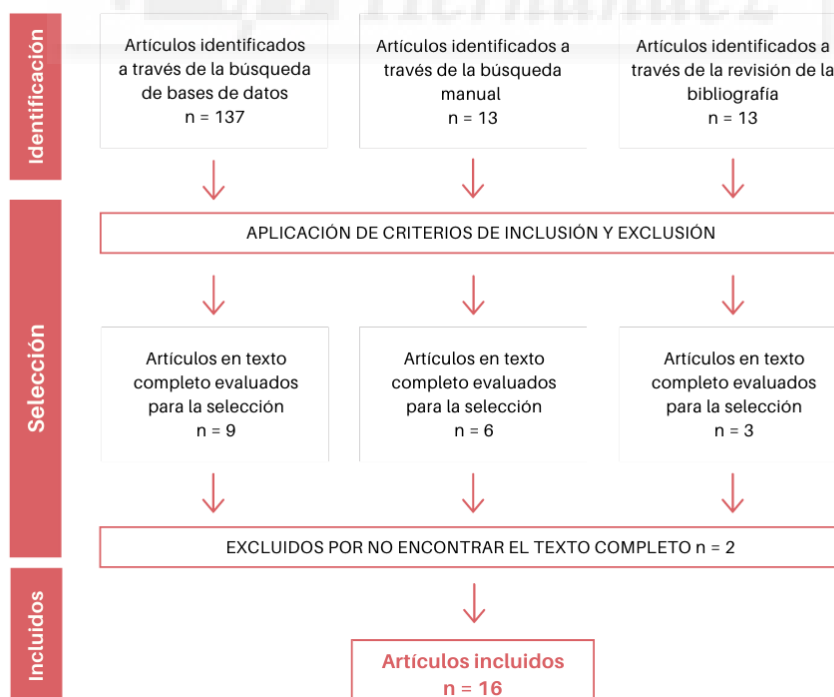


Figura 3. Identificación y selección de los estudios

Tabla 1. Características de los artículos evaluados para la discusión

AUTOR	AÑO	PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	Nº PACIENTES
Serdjebi <i>et al.</i> (4)	2015	Francia	Revisión sistemática	Actualización sobre el estado de la enzima CDA como marcador del resultado del tratamiento y la toxicidad en pacientes tratados con análogos nucleosídicos.	-
Xu <i>et al.</i> (5)	2011	Grecia	Revisión sistemática	Mostrar polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) con interacción concordante con la terapia basada en la gemcitabina.	-
Serdjebi <i>et al.</i> (6)	2015	Francia	Ensayo clínico prospectivo multicéntrico sin enmascaramiento	Investigar la relación entre la deficiencia de CDA en la aparición de toxicidades graves y en la farmacocinética, y estudiar las relaciones genotipo-fenotipo de CDA.	120

AUTOR	AÑO	PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	Nº PACIENTES
Tibaldi <i>et al.</i> (7)	2011	Italia	Ensayo clínico	Evaluar si los polimorfismos 79AC y 435CT de la citidina deaminasa (CDA) y/o la actividad enzimática de la CDA influían en los resultados clínicos y la toxicidad de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado tratados uniformemente con regímenes de gemcitabina y platino.	126
Serdjebi <i>et al.</i> (8)	2013	Francia	Ensayo clínico (estudio preliminar)	Comprobar la hipótesis de que los pacientes metabolizadores ultrarápidos pueden estar asociados con un fracaso del tratamiento basado en gemcitabina	40
Sugiyama <i>et al.</i> (9)	2007	Japón	Ensayo clínico	Examinar la relación entre los polimorfismos de la enzima CDA y la farmacocinética de la gemcitabina, la actividad plasmática de la CDA o las reacciones adversas en los pacientes de cancer	256

AUTOR	AÑO	PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	Nº PACIENTES
Ciccolini <i>et al.</i> (10)	2010	Francia	Estudio observacional de cohortes retrospectivo	Evaluar la relevancia de las pruebas de CDA, tanto sobre la base del genotipo como del fenotipo, como medio para identificar a los pacientes que desarrollaron toxicidades graves tempranas al tomar gemcitabina.	150
Ojima <i>et al.</i> (11)	2009	Japón	Ensayo clínico	Establecer nuevas líneas celulares de carcinoma del tracto biliar e identificar biomarcadores predictivos de la eficacia potencial del tratamiento con gemcitabina.	55
Knights <i>et al.</i> (12)	2013	EEUU	Revisión sistemática	Investigar las asociaciones de los factores genéticos y ambientales con la disposición y la toxicidad de la gemcitabina a partir de datos genómicos.	-
Ciccolini <i>et al.</i> (1)	2016	Italia, Francia, Holanda	Revisión sistemática	Mostrar determinantes de respuesta de la gemcitabina a nivel tanto molecular como genético.	-

AUTOR	AÑO	PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	Nº PACIENTES
Maréchal <i>et al.</i> (13)	2012	UE	Ensayo clínico multicéntrico	Evaluar el valor pronóstico y predictivo de la evaluación inmunohistoquímica de hENT1, dCK y RRM1	434
Kocabas <i>et al.</i> (14)	2008	EEUU	Estudio ecológico	Estudiar la farmacogenómica de la fosforilación de la gemcitabina aplicando una estrategia de investigación de genotipo a fenotipo a los genes que codifican las dos proteínas que catalizan la fosforilación intracelular de la gemcitabina	240
Sebastiani <i>et al.</i> (15)	2006		Ensayo clínico	Determinar la relación del estado genético de la dCK con la expresión proteica inmunohistoquímica de la dCK en un panel de tejidos de cáncer de páncreas o líneas celulares de cáncer de páncreas, y determinación de la relación de estas variables con el resultado clínico de los pacientes tratados con gemcitabina.	44

AUTOR	AÑO	PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO	Nº PACIENTES
Costantino <i>et al.</i> (16)	2009	EEUU	Ensayo clínico	Explorar el papel de HuR en el adenocarcinoma pancreático ductal y su relación con la eficacia quimioterapéutica	40
Bauer <i>et al.</i> (17)	2013		Revisión sistemática de 6 ensayos prospectivos	Confirmar el valor pronóstico del CA19-9 basal y explorar el papel de la disminución del CA19-9 desde el punto de partida como biomarcador predictivo temprano para mejorar el resultado en pacientes con cáncer de páncreas avanzado que reciben quimioterapia.	-
Jordheim <i>et al.</i> (18)	2011	Francia	Revisión sistemática	Considerar los estudios preclínicos y clínicos relativos a la expresión de RRM1, la resistencia a la gemcitabina y el resultado en estos pacientes. Discutir las implicaciones de estos resultados para la selección del tratamiento.	-

DISCUSIÓN

En esta revisión se resumen los posibles biomarcadores que se hallaron en los artículos estudiados en relación a la farmacocinética de la gemcitabina.

Citidina deaminasa (CDA)

Dado que la citidina deaminasa (CDA) es la enzima clave en el metabolismo de la gemcitabina, numerosos estudios han intentado investigar el impacto del estado de la CDA en el resultado clínico de la farmacoterapia. La CDA se ve afectada por polimorfismos genéticos, lo que da lugar a marcadas variaciones en la actividad y, posteriormente, a exposiciones plasmáticas erráticas del fármaco en pacientes administrados con dosis estándar. La deficiencia de CDA ha sido una preocupación creciente con la gemcitabina, ya que varios estudios han demostrado que los pacientes mal metabolizados experimentan toxicidades que ponen en peligro su vida al tomar el fármaco.(8)

Se han realizado diversos estudios para detectar mutaciones y polimorfismos que afectan al gen *CDA*, tanto a nivel tumoral como constitucional. Los polimorfismos más descritos son los dos no sinónimos 79A>C y 208G>A y el sinónimo 435C>T variante del gen. Entre las más estudiadas, la sustitución 79A>C (*CDA**2, rs2072671), parece no afectar al sitio catalítico.

Cabe destacar que el origen étnico desempeña un papel importante en la distribución de las frecuencias alélicas de esta variante, ya que la frecuencia alélica menor (MAF) oscila entre el 10% en la población africana y el 35% en la caucásica, con un MAF del 15% en la población asiática(1).

Otra variante no sinónima también ha sido bien estudiada: La *CDA**3 (208G>A). En este caso, las consecuencias de esta variante son más unívocas, ya que los investigadores coinciden en que se observa una disminución de la actividad del CDA para la proteína codificada por la variante 208 A/A.

Además, *CDA**3 no ha sido detectada en caucásicos, solo en población asiática y africana. A día de hoy el impacto a nivel clínico de *CDA**3 se ha observado repetidamente solo en pacientes japoneses. Por ello el cribado del polimorfismo de nucleótido único 208G>A solo tiene significado clínico en población asiática(1).

Sugiyama et al(9) realizaron un ensayo clínico con 256 pacientes japoneses con carcinoma y se midió tanto los niveles plasmáticos de gemcitabina, dFdU como la actividad plasmática de la CDA.

Se detectaron 26 variaciones genéticas y dos polimorfismos de nucleótido único (SNP). Los haplotipos que albergan los SNP no sinónimos 79A>C y 208G>A fueron designados *2 y *3 respectivamente.

Los datos mostraron claramente una disminución del aclaramiento y de la actividad CDA en plasma y un aumento de los valores C_{max} y AUC dependiente del haplotipo *3 (208G>A). En cambio, los parámetros farmacocinéticos de gemcitabina no se vieron significativamente influenciados por el haplotipo *2 (79A>C).

Diplotype	Median Gemcitabine PK Parameters			Median CDA Activity (units)			
	No. of Patients	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ($\text{hr}\cdot\mu\text{g/mL}$)	CL/m^2 (L/hr/m^2)	No. of Patients	Gemcitabine	Cytidine
*1/*1	148	22.81	9.96	100.30	63	6.26	5.54
*2/*1	69	23.57	9.71	103.00	25	6.81	5.71
*2/*2	15	23.75	9.57	106.10	14	6.53	6.24
<i>P</i> value*		0.52	0.46	0.99		0.47	0.19
*3/*1	13	30.02	12.83	77.93	13	2.99	3.07
*3/*3	1	46.42	52.86	18.92	1	0.74	1.40
<i>P</i> value†		5.94E-04	6.66E-13	7.77E-04		9.35E-05	2.45E-04

Abbreviations: CDA, cytidine deaminase; C_{max} , peak concentration; AUC, area under the curve; CL/m^2 , clearance.
 **P* value of a correlation test among *1/*1, *1/*2, and *2/*2. Multiplicity is adjusted by false-discovery rate.
 †*P* value of a correlation test among *1/*1, *1/*3, and *3/*3. Multiplicity is adjusted by false-discovery rate.

Figura 4: Parámetros farmacocinéticos de la gemcitabina y actividad en plasma de la CDA

Estos resultados sugieren que la variante CDA pierde considerablemente sus actividades de desaminación in vivo hacia la gemcitabina.

En cuanto a la toxicidad de la gemcitabina y su relación con los SNPs, en el grupo de monoterapia, el aumento del AUC en los pacientes con el haplotipo *3 no elevó de forma clara la incidencia de toxicidades, incluida la neutropenia. Sin embargo, la incidencia de neutropenia de grado 3 o superior fue mayor en los pacientes heterocigotos para el haplotipo *3 en comparación con los pacientes sin haplotipo *3 cuando recibieron quimioterapia concomitante.

Como informamos recientemente, un paciente homocigoto para el haplotipo *3 que recibió gemcitabina y cisplatino sufrió efectos adversos

extremadamente graves. Aun así, no experimentó ninguna de las toxicidades específicas asociadas al cisplatino, nefrotoxicidad y neurotoxicidad.

Por lo tanto, la exposición extremadamente alta a gemcitabina debido a la disminución de la actividad de desaminación causó graves toxicidades que amenazaron la vida en este paciente.

Por el contrario, el AUC de gemcitabina de los pacientes con el haplotipo heterocigoto *3 sólo aumentó ligeramente con respecto al de los pacientes sin haplotipo *3. Este hallazgo coincide con la ausencia de toxicidades graves que pongan en peligro la vida en los heterocigotos para *3, aunque la incidencia de neutropenia de grado 3 o superior en los heterocigotos en los grupos de quimioterapia combinada fueron mayores en el grupo sin el haplotipo *3.

Puede ser necesario prestar más atención a los pacientes con el alelo antes de iniciar los tratamientos con gemcitabina, especialmente a los pacientes *3/*3, aunque son necesarios más estudios para confirmar la importancia clínica de este alelo en los tratamientos con gemcitabina.

Sin embargo, no se ha informado de la correlación entre la actividad del CDA en plasma y la farmacocinética de gemcitabina. La actividad plasmática del CDA puede ser un biomarcador útil para detectar a los pacientes con una actividad metabólica del CDA notablemente disminuida, como el paciente homocigoto para el alelo *3 encontrado en este estudio, que mostró una actividad plasmática del CDA extremadamente baja(9).

También se informó de una contribución muy baja del CDA plasmático al aclaramiento total de la gemcitabina y los niveles plasmáticos de CDA aumentan en las enfermedades inflamatorias. Esto puede explicar el fracaso en la obtención de buenas correlaciones entre la actividad del CDA plasmático y los parámetros farmacocinéticos de la gemcitabina.

En conclusión, según el haplotipo *3 que alberga el 208A, el aclaramiento metabólico de gemcitabina disminuyó, y los valores de AUC y C_{máx} aumentaron. Además, las actividades plasmáticas de CDA se correlacionaron bien con los genotipos de CDA. La importancia clínica del SNP 208GA, especialmente de los

homocigotos debe confirmarse mediante estudios clínicos prospectivos, ya que sólo un paciente homocigoto *3 en este estudio.

Ciccolini *et al*(10) desarrollaron un estudio observacional con el objetivo de comprobar la relevancia de una prueba funcional de CDA que desarrolló este equipo como marcador de toxicidades.

Para ello, se comprobó en un grupo de 150 pacientes, dividido en 3 subgrupos en los cuales se administraba gemcitabina sola (n=64), en combinación (n=66), y en pacientes pediátricos (n=20). Además, se realizó la búsqueda de las mutaciones 435T>C, 208G>A y 79A>C en el gen CDA.

El 12% de los pacientes adultos experimentaron toxicidades graves tempranas después de la primera o segunda administración de un protocolo farmacoterapéutico con gemcitabina. En el grupo pediátrico no se encontró toxicidades graves.

Se observó una diferencia significativa en las actividades de CDA entre los pacientes con y sin toxicidades. Cabe destacar que todos los pacientes que mostraron una actividad de CDA particularmente reducida experimentaron fuertes toxicidades. Dado que evidenciamos que el nivel medio de CDA en los pacientes con toxicidades era 3,9 veces inferior al de los pacientes sin toxicidades, es muy probable que el deterioro en la desintoxicación del fármaco fuera el culpable de las primeras toxicidades graves observadas. (Figura 5 (10))

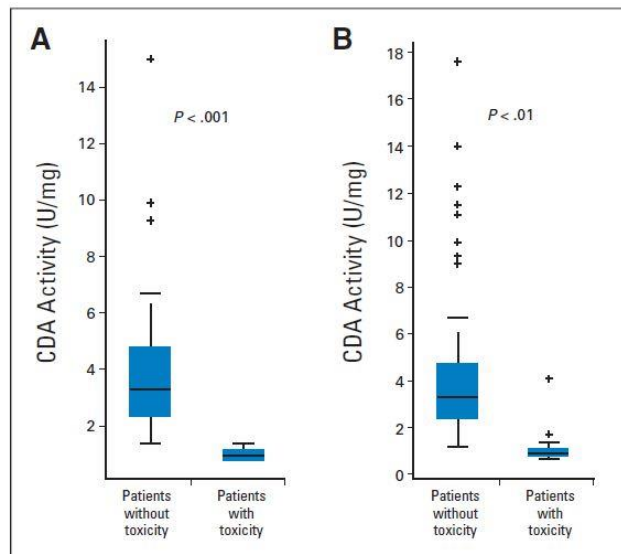


Figura 5: Distribución de la actividad de citidina deaminasa (CDA) en pacientes con y sin toxicidades tempranas en el subgrupo A y en el subgrupo B

Estos datos sugirieron que las pruebas funcionales del CDA podrían ser un marcador sencillo y fácil para discriminar a los pacientes adultos con riesgo de desarrollar toxicidades graves con gemcitabina, ya sea administrada sola o concomitante con otros fármacos citotóxicos. En particular, este estudio demuestra que la deficiencia de CDA, encontrada en el 7% de los pacientes adultos, se asocia con un riesgo máximo de desarrollar toxicidades graves tempranas con gemcitabina.

Además, las actividades medias de CDA en los niños fueron comparables a la distribución observada en los pacientes adultos. En este estudio, ningún paciente joven pudo considerarse deficiente en CDA y ninguno de ellos presentó toxicidades graves tempranas. Por ello, se espera un número cada vez mayor de pacientes jóvenes susceptibles de recibir gemcitabina.

Por último, en este estudio también se realizaron investigaciones genotípicas en adultos sobre los polimorfismos 208G>A, 435C>T y 79A>G, y los resultados no fueron concluyentes en este caso. No se encontró ningún paciente portador de la permutación 208G>A; se trata de una observación coherente con el hecho de que este polimorfismo sólo se ha descrito hasta ahora en pacientes japoneses. Lo que es más sorprendente, no se evidenció ninguna relación

genotipo-fenotipo con el polimorfismo 79A>C, lo cual es un hallazgo contradictorio con los datos recientemente publicados.

Este estudio de viabilidad sugiere, por tanto, que la determinación fenotípica rápida, sencilla y barata del estado de la CDA a partir del suero podría asegurar la administración de la ampliamente prescrita gemcitabina.

En otro estudio, Tibaldi *et al*(7) evaluaron el impacto de los polimorfismos y la actividad del CDA en el resultado de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado (NSCLC) y sugirió que la actividad enzimática del CDA es un biomarcador candidato de actividad y eficacia en pacientes tratados con regímenes de platino-gemcitabina.

Los polimorfismos de un solo nucleótido de la CDA A79C y CDA C435T no fueron marcadores predictivos de la actividad o la toxicidad del tratamiento, pero si se observó que los pacientes con CDA A79A y A79C tuvieron un tiempo hasta la progresión (TTp) y supervivencia global (OS) mayor en comparación con los pacientes con CDA C79C (figura 6(7)).

Además, los pacientes con genotipo CDA T435T tenían una supervivencia global menor que los pacientes con CDA C435C y CDA C435T. Los pacientes con la combinación de C79C y T435T también tenían una supervivencia global y un tiempo hasta la progresión significativamente más corta que los pacientes con otras combinaciones de genotipos.

Polymorphism and activity	Patients n (%)	HWE P	Allelic frequencies	Polymorphism	Patients n (%)	Response n (%)	P ^a	TtP months (95% CI)	P ^b	OS months (95% CI)	P ^b
<i>CDA A79C</i>				<i>CDA A79C</i>							
AA	42 (36.5)		A 0.61	AA-AC	99 (86.1)	28 (28.3)	0.304	6.0 (4.8–7.2)	0.001	11.0 (8.2–13.8)	0.001
AC	57 (49.6)	0.941	C 0.39	CC	16 (13.9)	2 (12.5)		3.0 (1.6–4.4)		5.0 (2.7–7.3)	
CC	16 (13.9)										
<i>CDA C435T</i>				<i>CDA C435T</i>							
CC	61 (52.1)		C 0.71	CC-CT	106 (90.6)	28 (26.4)	0.816	6.0 (4.8–7.2)	0.164	10.0 (7.1–12.9)	0.025
CT	45 (38.5)	0.866	T 0.29	TT	11 (9.4)	2 (18.2)		2.0 (0.9–4.3)		5.0 (2.0–8.0)	
TT	11 (9.4)										
<i>CDA-combined SNPs</i>											
AA-CC	22 (19.5)				22 (19.5)	7 (31.8)	0.285	6.0 (4.6–7.4)	0.027	14.0 (7.8–20.2)	0.001
Others	85 (75.2)				85 (75.2)	22 (25.9)		5.0 (3.4–6.6)		10.0 (7.6–12.4)	
CC-TT	6 (5.3)				6 (5.3)	0 (0.0)		2.0 (0.9–3.1)		5.0 (3.2–6.7)	
<i>CDA activity</i>											
Low	61 (51.3)					23 (37.7)	0.006	8.0 (6.5–9.5)	<0.001	19.0 (14.3–23.7)	<0.001
High	58 (48.7)					8 (13.8)		3.0 (2.0–4.0)		6.0 (4.6–7.5)	

Figura 6: Resultado clínico según los polimorfismos y la actividad de la enzima CDA

Otro hallazgo importante del presente estudio fue que la actividad enzimática del CDA, se correlacionó con la actividad y la eficacia de la terapia con platino- gemcitabina. Los pacientes con los niveles más bajos de actividad de CDA informaron de una tasa de respuesta global del 37,7%, que fue significativamente mayor que la de los pacientes con alta actividad.

Pacientes con actividad CDA baja experimentaron un TtP y una OS estadísticamente significativos más largos en comparación con los pacientes con una actividad de CDA alta, lo que se confirmó como un factor pronóstico independiente de un peor TtP y una OS en el análisis multivariante.

Esta es la primera evidencia sobre el papel predictivo de la actividad enzimática del CDA en términos de resultado en pacientes con NSCLC tratados con quimioterapia basada en gemcitabina. Estos resultados pueden tener importantes aplicaciones clínicas, como la modulación de la dosis de gemcitabina en función de la actividad del CDA actividad.

En conclusión, aunque los polimorfismos de CDA seleccionados confirmaron su papel en la predicción del TtP y la OS, el análisis de la actividad de CDA surgió como el marcador predictivo más fuerte de la eficacia de la quimioterapia basada en platino-gemcitabina quimioterapia basada en platino-gemcitabina y debe ser validado en un estudio clínico prospectivo.

Serdjebi *et al*(8) realizaron un estudio piloto en 40 pacientes con cáncer de páncreas, todos ellos tratados con terapia basada en gemcitabina. Además, se realizó una búsqueda de los polimorfismos 208G>A y 79A>C.

No se encontraron pacientes portadores de polimorfismos 208G>A, y sólo se observaron pacientes heterocigotos 79A>C.

Ocho de los 40 pacientes fueron identificados como metabolizadores ultrarrápidos (UM), con actividades de CDA superiores a 6 U/mg. La actividad de CDA fue significativamente diferente entre los pacientes con enfermedad progresiva y los pacientes con enfermedad controlada (8,4 vs 3 U/mg; $p < 0,001$).

Por el contrario, se observaron menos toxicidades graves relacionadas con la gemcitabina en los pacientes con UM.

Este estudio piloto sugiere firmemente que los pacientes con UM tienen casi cinco veces más probabilidades de desarrollar enfermedad progresiva que los pacientes con actividades normales o bajas de CDA.

También sugiere que los pacientes con UM tenían menos probabilidades de sufrir toxicidades relacionadas con la gemcitabina que los pacientes con actividad normal o reducida de la CDA, una observación totalmente coherente con el papel que desempeña la CDA en el de desintoxicación de este fármaco. Este hallazgo concuerda plenamente con los informes clínicos anteriores que demuestran que cuanto menor es la actividad de la CDA, mayor es el riesgo de experimentar toxicidades que ponen en peligro la vida tras la ingesta de gemcitabina.

Serdjebi *et al*(6) realizaron otro ensayo clínico en 2015 con 120 pacientes con adenocarcinoma de páncreas resecao elegibles para la monoterapia adyuvante con gemcitabina. Esta vez evaluaron el estado de la CDA mediante un doble enfoque: genotipado para 79A>C y pruebas funcionales.

5 pacientes de 120 presentaban una deficiencia de CDA y sólo uno de ellos experimentó una toxicidad hematológica grave temprana. El análisis genético del CDA no evidenció un impacto en términos de toxicidades o en actividad del CDA. En cuanto a la farmacocinética, se ha observado una amplia variabilidad interindividual en los pacientes.

El estudio confirmó la amplia variabilidad interindividual en la farmacocinética por desgracia, no se evidenció aquí ninguna asociación entre el genotipo CDA ni el fenotipo CDA y la toxicidad. Esta ausencia de asociación significativa entre CDA y toxicidad podría explicarse porque sólo el 4,59% de los pacientes mostraron una deficiencia de CDA, lo que impidió realizar cualquier prueba estadística.

Esta baja incidencia de deficiencia de CDA podría ser debida a un efecto de suavización de la variabilidad del CDA en comparación con las condiciones de vida real, ya que fue un ensayo clínico con pacientes sobre-seleccionados.

Además de estos ensayos clínicos, se analizaron dos revisiones sistemáticas que resumían más hallazgos de la CDA y su relación con la toxicidad y la respuesta farmacológica.

Xu *et al* (5) en el 2011, recopilaron varios artículos que hablaban del papel de la CDA y su polimorfismo CDA*3, y la relación de esto con la gemcitabina. Concluyeron que este se asocia a un nivel de CDA en plasma muy bajo y, por lo tanto, induce en gran medida un alto nivel de gemcitabina y sus toxicidades asociadas. También La baja actividad plasmática de CDA y la heterocigosidad de CDA*3 también se asociaron significativamente con una mayor supervivencia global.

Finalmente, Serdjebi *et al* (4) también se centraron en diferentes estudios de la CDA y su aplicación con varios fármacos, entre ellos la gemcitabina. En un estudio clínico retrospectivo llevado a cabo en una población caucásica, se encontró que la actividad mediana de la CDA era de 3,2 U/mg en adultos y de 3,4 U/mg en niños, con una actividad que oscilaba entre 0,6 y > 18 U/mg. Posteriormente, se seleccionaron tres categorías de pacientes en función de su actividad de CDA: metabolizadores pobres (< 1,3 U/mg), metabolizadores ultrarrápidos (> 6 U/mg) y pacientes con una actividad normal intermedia.

Como casi el 90% de la gemcitabina se metaboliza, las variaciones de la actividad de la CDA tienen un marcado impacto en su farmacocinética.

Numerosos estudios informaron de una correlación entre la deficiencia de CDA y el aumento de la aparición de toxicidades hematológicas severas con gemcitabina.

Similar a la toxicidad causada por la sobreexposición a la gemcitabina debido a la deficiencia de CDA, los pacientes con menor actividad de CDA también muestran una mayor tasa de respuesta y una mayor supervivencia global.

A pesar de esta discrepancia sobre la relevancia real de investigaciones basadas en el genotipo, existe un amplio consenso que emerge de todos los

informes clínicos publicados por grupos independientes, indicando que la deficiencia de CDA es una condición asociada a la incidencia de toxicidades potencialmente mortales con la mayoría de los análogos nucleosídicos, independientemente de la metodología utilizada.

Esto puede lograrse integrando la investigación de la CDA, el soporte farmacocinético completo y la monitorización farmacodinámica para construir a continuación un modelo matemático farmacocinético/farmacodinámico dedicado a personalizar la dosificación según el estado de la CDA de cada individuo.

Ciccolini *et al*(1) en 2016 también realizaron una revisión sistemática, dónde avalaban tanto la CDA como biomarcador de la gemcitabina como la dCK, que se explicará a continuación.

Desoxicitidina quinasa (dCK)

La desoxicitidina quinasa (dCK) es la enzima clave en la activación dentro de la célula de gemcitabina. Diversos estudios han informado de que las mutaciones en la dCK, los bajos niveles de actividad de esta enzima y el aumento de los niveles del metabolito activo trifosfato (dFdCTP) de la gemcitabina podrían ser factores que contribuyan a las variaciones en la respuesta a la gemcitabina.

Kocabas *et al*(14) se propusieron realizar estudios exhaustivos de la farmacogenómica de la DCK y la CMPK. Comenzaron por resecuenciar ambos genes utilizando 240 muestras de ADN de cuatro grupos étnicos diferentes que eran Africano-Americano (AA), Caucásico-Americano (CA), Chino Han-Americano (HCA) y Mexicano-Americano (MA). Observamos un total de 28 SNPs en DCK, 16 de los cuales eran nuevos.

Se analizaron los haplotipos, se determinó de la diversidad genética, y se realizaron pruebas de neutralidad y análisis de desequilibrio de enlaces para los cuatro grupos étnicos (AA, CA, HCA y MA). Para determinar el efecto de los SNP no sinónimos en los niveles de proteína y actividad, se crearon ocho construcciones de expresión de DCK, cuatro de las cuales incluían más de un

SNP, tres de los cuales eran variantes dobles variantes (Val24/Gly119, Val24/Ser122 y Gly119/ Ser122), y una variante triple (Val24/Gly119/Ser122).

Las construcciones comunes DCK 24AG (Ile24Val) y DCK 122CT (Pro122Ser) dieron lugar a disminuciones moderadas de los niveles tanto de actividad como de proteína. La correlación entre los niveles de proteína inmunorreactiva y actividad de la aloenzima para todas las variantes de la aloenzima DCK fue altamente significativa.

Resulta interesante que las "variantes compuestas" de la DCK con dos o tres de los aminoácidos variados de forma natural muestren alteraciones menos llamativas en la actividad y en los niveles de proteína que aquellas con un solo aminoácido variado. Estas observaciones pueden contribuir ahora a los estudios farmacogenómicos traslacionales de gemcitabina.

Costantino *et al* (16) en su artículo define la proteína de respuesta al estrés HuR como una proteína de unión a ARN que regula la expresión génica de forma postranscripcional. El HuR es predominantemente nuclear, pero en respuesta a varios estímulos, se moviliza al citoplasma, prolonga la vida media del ARNm diana y puede modular la traducción del ARNm diana. Muchos ARNm diana del HuR codifican proteínas de respuesta al estrés, inmunitarias, reguladoras del ciclo celular, oncogenes y genes supresores de tumores. El HuR modula estos transcritos en respuesta a estímulos como los agentes terapéuticos como la gemcitabina.

Aunque nunca se ha informado de que el HuR esté mutado en el cáncer, se ha propuesto que contribuya al proceso de tumorigénesis. La acumulación citoplasmática elevada de HuR se correlaciona con la malignidad de alto grado y sirve como factor pronóstico de mal resultado clínico en algunos cánceres. Dada la extensa investigación que examina el papel de HuR en el cáncer y la respuesta al estrés durante la última década, se explora el papel de HuR en el adenocarcinoma ductual pancreático (PDA) y la relación de HuR con la eficacia quimioterapéutica.

Se detectó principalmente una expresión nuclear de HuR de débil a moderada en las células ductales y acinares pancreáticas normales. Se encontró

una fuerte expresión nuclear de HuR en los PDA bien diferenciados, moderados y poco diferenciados. La acumulación citoplasmática de HuR se asoció a los PDA poco diferenciados.

La mediana de supervivencia de los pacientes que recibieron gemcitabina fue de 619 días, con 21 muertes. 32 de los 40 pacientes recibieron gemcitabina y, por tanto, se incluyeron en este análisis. Un modelo de regresión de Cox univariante da una razón de riesgo de HuR bajo a alto de 4,48, con un intervalo de confianza del 95% de (1,49-13,5). Estos datos indican un riesgo de mortalidad >7 veces mayor en pacientes con niveles bajos de niveles de HuR citoplásmico (en comparación con los niveles de HuR citoplásmico) entre los pacientes que reciben gemcitabina.

Dado que la elevación del HuR citoplásmico se ha correlacionado ampliamente con la malignidad avanzada, el hallazgo de que los niveles elevados de HuR citoplásmico se asociaron con una mayor eficacia terapéutica de la gemcitabina en el cáncer de páncreas fue inesperado. Nuestros resultados de que HuR regula la concentración de la proteína dCK y que los niveles citoplasmáticos de HuR predicen la respuesta a la gemcitabina en nuestra cohorte de pacientes nos llevan a plantear la hipótesis de que HuR podría ser una molécula clave implicada en la eficacia de la gemcitabina en el cáncer.

Se postuló que parte del repertorio de supervivencia de HuR puede ser aumentar los niveles de dCK para procesar desoxirribonucleósidos para la supervivencia; sin embargo, en presencia de análogos de nucleósidos (como la gemcitabina) el aumento de dCK por parte de HuR puede ser perjudicial.

Por todo ello, se justifica la realización de más estudios para investigar si HuR dicta la eficacia de la gemcitabina mediante la regulación de otros ARNm diana, y para evaluar si HuR es un marcador adecuado para la respuesta a la gemcitabina en cohortes más amplias de pacientes con cáncer para los que gemcitabina de pacientes con cáncer en los que se utiliza el tratamiento con gemcitabina.

Sebastini *et al*(15), sabiendo que se habían descrito diversos factores correlacionados con la resistencia de la gemcitabina, incluidas las mutaciones

del gen que codifica la enzima dCK, realizaron un marcado inmunohistoquímico de dCK en cáncer de páncreas de pacientes con resistencia adquirida a la gemcitabina.

Los hallazgos de este estudio indican que se puede encontrar una correlación similar en muestras de pacientes entre los niveles de inmunomarcaje con dCK previos al tratamiento y el resultado clínico observado. Sin embargo, como algunos pacientes y líneas de células cancerosas no mostraron una sensibilidad obvia a la gemcitabina a pesar del marcado inmunoetiquetado dCK positivo fuerte, no se puede destacar que para algunos pacientes otros factores también puedan influir en la sensibilidad a la gemcitabina.

Demostraron que las alteraciones genéticas de dCK no son un mecanismo común de resistencia a gemcitabina en cáncer de páncreas. Más bien, los niveles previos al tto de la proteína dCK son los que más se correlacionan con la supervivencia global tras el tratamiento con gemcitabina y se mantienen estables incluso después de que se documente clínicamente la resistencia. Está previsto realizar futuros estudios en una cohorte más amplia de pacientes para determinar la utilidad del inmunoetiquetado de dCK previo al tratamiento en la estratificación de pacientes en regímenes adyuvantes que incluyan gemcitabina sola o en combinación con otros agentes, así como entre los controles emparejados por edad y sexo.

Maréchal *et al* (13) además de medir los niveles de dCK en su estudio, también midieron los de la subunidad1 de la ribonucleótido reductasa (RRM1) y del transportador de nucleósidos equilibrante (hENT1).

Se recogieron retrospectivamente muestras secuenciales de PDAC resecados de 434 pacientes en 5 centros; 142 pacientes no recibieron tratamiento adyuvante (33%), 243 recibieron regímenes adyuvantes basados en gemcitabina (56%) y 49 recibieron regímenes sin gemcitabina (11%). En una mediana de seguimiento de 55,7 meses.

De los 434 pacientes, 413 (95,2%) eran analizables para hENT1, 416 para dCK y 420 para RRM1. Los niveles de hENT1, dCK y RRM1 fueron similares en las poblaciones con gemcitabina y en las poblaciones sin gemcitabina.

Las pruebas de interacción indican la superioridad del tratamiento con gemcitabina en pacientes con hENT1 alto y dCK moderado/alto y la inferioridad en pacientes con hENT1 bajo/moderado y dCK bajo. Por el contrario, no se demostró ninguna interacción entre los niveles de proteína RRM1 y el tto adyuvante con gemcitabina.

Entre los pacientes que recibieron un tratamiento adyuvante basado en gemcitabina, la supervivencia global fue más larga en los pacientes con hENT1 alto que en los pacientes con hENT1 combinado bajo/moderado. Del mismo modo los niveles de dCK se asociaron significativamente con la supervivencia global en el análisis univariante.

En general, estos resultados mostraron que la capacidad de los niveles de hENT1 y dCK para predecir el resultado de las pacientes dependía de la del tratamiento con gemcitabina.

Esto sugiere que la abundancia de dCK es un biomarcador independiente y predictivo de la actividad clínica de la gemcitabina. Además, debido al valor predictivo independiente tanto de hENT1 como de dCK, el análisis combinado de estos 2 marcadores puede proporcionar la señal predictiva más potente para informar de las decisiones relativas al tratamiento con gemcitabina.

Otros biomarcadores

La subunidad grande de la ribonucleótido reductasa, RRM1, participa en la regulación de la proliferación y migración celular, el desarrollo de tumores y metástasis y la síntesis de desoxirribonucleótidos para la síntesis de ADN. Además, también es una de las dianas celulares de la gemcitabina(18).

Por ello, Jordheim *et al* (18) realizaron una revisión de los ensayos preclínicos y clínicos de la RRM1 y del futuro que le deparaba a esta. Se demostró que la toma de decisiones terapéuticas sobre la base de la expresión del gen RRM1 es factible y prometedora para mejorar el resultado de los pacientes. Por ello se cree que la evaluación de RRM1 pronto se integrará en la práctica clínica para el tratamiento del NSCLC, y posiblemente más adelante para el cáncer de páncreas y otros tipos de cáncer.

En el futuro, las decisiones de tratamiento podrían depender de una combinación de biomarcadores, incluido el RRM1 y otros que predicen la respuesta a la gemcitabina.

Knights *et al*(12) realizaron otro ensayo clínico, donde los datos clínicos y de farmacocinética de la gemcitabina se recogieron de 256 pacientes japoneses con cáncer que recibían gemcitabina. Se analizaron individualmente el AUC, Cmax, el volumen aparente de distribución en estado estacionario (Vss). El enfoque teórico de la información identificó la edad y siete SNPs como asociados a dos o más parámetros farmacocinéticos de la gemcitabina. Los SNPs asociados a la PK estaban asociados a cuatro genes: DMD (distrofina), HEXDC (hexosaminidasa), CNTN4 (contactina 4), y ALOX5AP (proteína activadora de araquidonato 5-lipoxigenasa), con el gen ALOX5AP contribuyendo con múltiples SNPs. La FLAP, codificada por el gen ALOX5AP, es esencial en el metabolismo del ácido araquidónico a leucotrienos, que son potentes mediadores inflamatorios.

Dado que la vía del ácido araquidónico está implicada, es razonable plantear que estos efectos sobre la disposición de la gemcitabina están mediados por señales inflamatorias del brazo de la 5-lipoxigenasa de la cascada metabólica del ácido araquidónico. Varios informes han implicado las actividades de la lipooxigenasa y la ciclooxigenasa en los resultados de los pacientes con cáncer de páncreas, y más concretamente en los pacientes con cáncer de páncreas tratados con gemcitabina.

Estos apoyan la hipótesis de que los mediadores de las señales inflamatorias ALOX/ALOX5AP inflamatorias podrían ser objetivos potenciales para mejorar la respuesta al tratamiento con gemcitabina.

Ojima *et al*(11), logró establecer seis nuevas líneas celulares del carcinoma del tracto biliar y un análisis de microarrays que validó la expresión de RRM2, aumentada en el grupo resistente a gemcitabina. Sin embargo, la mayoría de estos estudios analizaron una pequeña cantidad de líneas celulares, por lo que haría falta más evidencia.

CONCLUSIÓN

Tras revisar todos los artículos, sería conveniente realizar más estudios que esclarecieran las dudas que todavía surgen respecto a los ya establecidos biomarcadores como son dCK y CDA, y elaborar una estrategia conjunta para el futuro, mejorar la toxicidad derivada de la gemcitabina y la respuesta terapéutica de esta, ya sea sola o en combinación con otros antineoplásicos.



BIBLIOGRAFÍA

1. Ciccolini J, Serdjebi C, Peters G, Giovannetti E. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of Gemcitabine as a mainstay in adult and pediatric oncology: an EORTC-PAMM perspective. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;78(1):1–12.
2. Bergman A, Pinedo H, Peters G. Determinants of resistance to 2',2'-difluorodeoxycytidine (gemcitabine). *Drug Resist Updat*. 2002;5(1):19–33.
3. Ramón-López A, Escudero-Ortiz V, Duart-Duart MJ, Pérez-Ruixo JJ, Valenzuela B. Farmacocinética poblacional de gemcitabina aplicada a la personalización de su dosificación en pacientes oncológicos. *Farm Hosp*. 2012;36(4):194–206.
4. Serdjebi C, Milano G, Ciccolini J. Role of cytidine deaminase in toxicity and efficacy of nucleosidic analogs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(5):665–72.
5. Xu X, Strimpakos A, Saif M. Biomarkers and pharmacogenetics in pancreatic cancer. Highlights from the “2011 ASCO Annual Meeting”. Chicago IL, USA; June 3-7, 2011. *J Pancreas*. 2011;12(4):325–9.
6. Serdjebi C, Gagnière J, Desramé J, Fein F, Guimbaud R, François E, et al. FFCD-1004 Clinical Trial: Impact of cytidine deaminase activity on clinical outcome in gemcitabine-monotherapy treated patients. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135907.
7. Tibaldi C, Giovannetti E, Tiseo M, Leon L, D'incecco A, Loosekoot N, et al. Correlation of cytidine deaminase polymorphisms and activity with clinical outcome in gemcitabine-/platinum-treated advanced non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol [Internet]*. 2012;23(3):670–7. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr280>
8. Serdjebi C, Seitz J, Ciccolini J, Duluc M, Norguet E, Lacarelle B, et al. Rapid deaminator status is associated with poor clinical outcome in pancreatic cancer patients treated with a gemcitabine-based regimen. *Pharmacogenomics*. 2013;14(9):1047–51.
9. Sugiyama E, Kaniwa N, Kim S, Kikura-Hanajiri R, Hasegawa R, Maekawa K, et al. Pharmacokinetics of gemcitabine in Japanese cancer patients: The

- impact of a cytidine deaminase polymorphism. *J Clin Oncol*. 2007;25(1):32–42.
10. Ciccolini J, Dahan L, André N, Evrard A, Duluc M, Blesius A, et al. Cytidine deaminase residual activity in serum is a predictive marker of early severe toxicities in adults after gemcitabine-based chemotherapies. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):160–5.
 11. Ojima H, Yoshikawa D, Ino Y, Shimizu H, Miyamoto M, Kokubu A, et al. Establishment of six new human biliary tract carcinoma cell lines and identification of MAGEH1 as a candidate biomarker for predicting the efficacy of gemcitabine treatment. *Cancer Sci*. 2010;101(4):882–8.
 12. Knights J, Sato Y, Kaniwa N, Saito Y, Ueno H, Ramanathan M. Genetic factors associated with gemcitabine pharmacokinetics, disposition, and toxicity. *Pharmacogenet Genomics*. 2014;24(1):15–25.
 13. Maréchal R, Bachet J, MacKey J, Dalban C, Demetter P, Graham K, et al. Levels of gemcitabine transport and metabolism proteins predict survival times of patients treated with gemcitabine for pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterology* [Internet]. 2012;143(3):664-674.e6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.006>
 14. Kocabas N, Aksoy P, Pelleymounter L, Moon I, Ryu J, Gilbert J, et al. Gemcitabine pharmacogenomics: Deoxycytidine kinase and cytidylate kinase gene resequencing and functional genomics. *Drug Metab Dispos*. 2008;36(9):1951–9.
 15. Sebastiani V, Ricci F, Rubio-Viquiera B, Kulesza P, Yeo C, Hidalgo M, et al. Immunohistochemical and genetic evaluation of deoxycytidine kinase in pancreatic cancer: Relationship to molecular mechanisms of gemcitabine resistance and survival. *Clin Cancer Res*. 2007;12(8):2492–7.
 16. Costantino C, Witkiewicz A, Kuwano Y, Cozzitorto J, Kennedy E, Dasgupta A, et al. The role of HuR in gemcitabine efficacy in pancreatic cancer: HuR up-regulates the expression of the gemcitabine metabolizing enzyme deoxycytidine kinase. *Cancer Res*. 2009;69(11):4567–72.
 17. Bauer T, El-Rayes B, Li X, Hammad N, Philip P, Shields A, et al. Carbohydrate antigen 19-9 is a prognostic and predictive biomarker in

patients with advanced pancreatic cancer who receive gemcitabine-containing chemotherapy: A pooled analysis of 6 prospective trials. *Cancer*. 2013;119(2):285–92.

18. Jordheim L, Sève P, Trédan O, Dumontet C. The ribonucleotide reductase large subunit (RRM1) as a predictive factor in patients with cancer. *Lancet Oncol* [Internet]. 2011;12(7):693–702. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70244-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70244-8)



ANEXO I



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 28 de abril del 2021

Nombre del tutor/a	Amelia Ramón López
Nombre del alumno/a	Mar Sánchez Aguilar
Tipo de actividad	1. Revisión bibliográfica (no incluye revisión de historias clínicas ni ninguna fuente con datos personales)
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Biomarcadores para la individualización posológica de gemcitabina
Código/s GIS estancias	
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	210427124325
Código de Investigación Responsable	TFG.GFA.ARL.MSA.210427
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Biomarcadores para la individualización posológica de gemcitabina** ha sido realizada de manera automática en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere someterse a dicha evaluación. Dicha información se adjunta en el presente informe. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de



prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández en el curso académico 2020/2021. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/tfg-tfm/>

