

## Papel de las enzimas citocromo p450 en el metabolismo de fármacos antineoplásicos: Situación actual y perspectivas terapéuticas

Luis Quiñones S<sup>1a</sup>, Mario Rosero P<sup>1</sup>, Ángela Roco A<sup>2a</sup>, Iván Moreno T<sup>1</sup>, Jaime Sasso A<sup>1d</sup>, Nelson Varela F<sup>1b</sup>, Dante Cáceres L<sup>3c</sup>, Iván Saavedra S<sup>1d</sup>.

### *Role of cytochrome P450 enzymes in the metabolism of antineoplastic drugs*

*Cytochrome P450 enzymes are very important to metabolize anti-carcinogenic agents. Therefore, understanding the role of these enzymes and their allele variants in the bioactivation or detoxification of drugs could greatly benefit antineoplastic pharmacotherapy. The aim of this manuscript is to give information about metabolizing enzymes for antineoplastic agents and to relate the current situation in antitumoral pharmacotherapy with recent knowledge about cytochrome P450 enzymes. This is crucial for the future perspectives towards personalized pharmacotherapy. We summarize the role of cytochrome P450 enzymes in the resistance and bioactivation of several antitumor agents, their induction and repression mechanisms and the effect of genetic polymorphisms on variability of drug metabolism. The understanding of genetic variability will help to develop new research lines on innovative therapeutic possibilities (Rev Méd Chile 2008; 136: 1327-35).*

**(Key words:** Antineoplastic drugs; Cytochrome P450 enzyme system; Polymorphism, genetic)

Recibido el 24 de julio, 2007. Aceptado el 27 de noviembre, 2007.

<sup>1</sup>Laboratorio de Carcinogénesis Química y Farmacogenética, IFT, Programa de Farmacología Molecular y Clínica, Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM), Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile. <sup>2</sup>Hospital San Juan de Dios, Laboratorio Clínico. <sup>3</sup>División de Epidemiología, Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

<sup>a</sup>Bioquímico

<sup>b</sup>Tecnólogo Médico

<sup>c</sup>Médico Veterinario

<sup>d</sup>Químico Farmacéutico

*Correspondencia a:* Luis Quiñones Sepúlveda. IFT, Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Apartado Postal 70111, Santiago 7, Chile. Teléfono: (562) 6817756. E mail: lquinone@med.uchile.cl

Las enzimas citocromo P450 son las principales responsables del metabolismo de la mayoría de los fármacos antineoplásicos. Estas enzimas catalizan reacciones de fase I de biotransformación de xenobióticos, generalmente introduciendo o exponiendo un grupo funcional hidrofílico en el fármaco. Las familias de enzimas P450 involucradas en el metabolismo de los xenobióticos son primordialmente CYP1, CYP2, CYP3 y CYP4, siendo la subfamilia CYP3A la más abundante<sup>1</sup>.

Los productos de las reacciones catalizadas por estas enzimas (metabolitos), en el caso específico de los fármacos antineoplásicos, pueden ser moléculas inactivas o tener propiedades antitumorales. El resultado final depende principalmente de si el sustrato que metabolizan es un fármaco antitumoral biológicamente activo per se o si es un profármaco inactivo. En el primer caso, la acción de las enzimas P450 ocasiona una desactivación del fármaco, generando metabolitos que poseen una actividad antitumoral reducida o nula. En el segundo caso el efecto, de la reacción catalizada por las enzimas P450, genera una activación del profármaco, promoviendo su actividad antitumoral.

Se han observado diferencias en la expresión de algunas subfamilias de P450 entre individuos sanos y en asociación con algunas patologías. Un ejemplo, en el caso que nos ocupa, las enfermedades neoplásicas, es que ciertas enzimas P450 (ej: CYP1B1) se sobreexpresan en diferentes tipos de células tumorales<sup>2,3</sup>.

La variación interindividual de P450 causa diferencias en el metabolismo de los fármacos en general. De esta manera, algunos individuos responden mejor al tratamiento antitumoral, dependiendo de si se produce una mayor o menor cantidad de enzimas P450 específicas en sus organismos y de si el sustrato que se metaboliza es activo por sí mismo o si, por el contrario, se activa a través de la reacción catalizada por la enzima P450. Según el consenso general, las dos principales causas que provocan la variación interindividual del metabolismo de los fármacos son: los polimorfismos genéticos y la inducción o inhibición enzimática debida al suministro concomitante de otros fármacos, factores ambientales o al mismo sustrato<sup>4,5</sup>.

## ENZIMAS P450 Y RESISTENCIA A FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS

La actividad de ciertas enzimas P450 contrarresta el efecto citotóxico de algunos agentes antineoplásicos (Tabla 1), al generar metabolitos con poca o ninguna propiedad citotóxica. Esta situación provoca efectos no esperados en la terapia contra ciertos tipos de cáncer porque constituye una barrera biológica para el accionar de algunos fármacos.

Son varias las subfamilias de enzimas P450 involucradas en la inactivación de fármacos antitumorales. Algunos estudios indican que las subfamilias CYP1B y CYP3A inactivan al tamoxifeno, un fármaco comúnmente utilizado en la terapia contra cáncer de mama<sup>6</sup>. La subfamilia CYP3A participa en la resistencia a vinblastina, vincristina, vindesina y vinrelbina, fármacos inhibidores de la polimerización de la tubulina, utilizados en quimioterapia contra linfomas, cáncer de mama y de pulmón. Por otra parte, también juega un rol importante en la resistencia a los taxanos, tales como el paclitaxel y el docetaxel. El paclitaxel es un fármaco biológicamente activo por sí mismo, utilizado principalmente en el tratamiento contra el cáncer de mama, pulmón, cabeza y cuello, y carcinomas de ovario resistentes. Este fármaco es metabolizado principalmente por las enzimas CYP2C8 y CYP3A4, y sus principales productos metabólicos son: 6 $\alpha$ -hidroxipaclitaxel y 3'hidroxipaclitaxel. La enzima CYP2C8 cataliza la reacción que tiene como producto 6 $\alpha$ -hidroxipaclitaxel y la enzima CYP3A4 cataliza la reacción que tiene como producto 3'hydroxipaclitaxel (Figura 1). El 6 $\alpha$ -hidroxipaclitaxel 30 veces menos citotóxico que el paclitaxel<sup>2,3,5</sup>. Una situación similar se evidencia en el metabolismo del docetaxel, comúnmente utilizado contra varios tipos de tumores, incluyendo cáncer de ovario, mama y pulmón, su efecto antitumoral es similar al del paclitaxel, aunque es considerado mejor inhibidor de la división celular. El docetaxel es metabolizado por la enzima CYP3A4, generando cuatro productos metabólicos, los cuales poseen una actividad antitumoral reducida<sup>2,3</sup>.

Por otra parte, imatinib, aprobado por la FDA en mayo de 2001, con indicaciones para el tratamiento de leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica resistente al tratamiento con

**Tabla 1. Agentes antineoplásicos metabolizados por las enzimas P450**

Fármaco/Profármaco	Mecanismo de acción	Uso en tipos de cáncer (más frecuentemente)	P450 activación	P450 inactivación
AQ4N (Alquil-amino-antraquinona N-Oxido)	Inhibidor de Topoisomerasas I y II, en células hipóxicas	Linfoma, Leucemia	CYP1A1 CYP1B1 CYP3A4	
Aril-Oximas	Muerte celular por producción de NO	Varios tipos tumorales (en fase pre-clínica)	CYP1B1	
Ciclofosfamida	Agente aquilante	Leucemia, tumores de mama y ovario	CYP2B6 CYP3A4	
Dacarbazina	Agente alquilante	Melanoma, sarcomas, linfoma de Hodgkin		CYP1A CYP2E1 CYP3A CYP1B1
Docetaxel	Promoción de estabilización de la tubulina	Tumores de mama y pulmón		
Doxorubicina	Antibiótico citotóxico	Sarcoma	CYP3A4	
Elipticina	Inhibición de topoisomerasa II	Leucemia, mieloma, linfosarcoma		CYP3A4 CYP1A
Etoposido	Inhibición de topoisomerasa II	Tumores de testículo y mama, linfomas no Hodgkin, leucemia		CYP3A CYP2E1 CYP1A2
Ifosfamida	Agente aquilante	Sarcoma, carcinoma testicular	CYP2B6 CYP3A4	
Imatinib	Inhibidor competitivo	Leucemia mielode crónica		CYP3A4
Irinotecan	Inhibición de la topoisomerasa I	Cáncer de colon, cáncer del tracto gastrointestinal		CYP3A
Mitoxantrona	Inhibición de la topoisomerasa I y II	Leucemia, linfoma y carcinoma nasofaríngeo	CYP3A4	CYP1B1
Paclitaxel	Promoción de estabilización de la tubulina	Tumores de ovarios, mama y pulmón		CYP2C8 CYP3A
Phortress (2-(4-amino-fenil) -benzotiazol)	Unión a ADN e inducción de muerte celular	Tumores de ovarios y mama		CYP1A1, CYP1B1
Procabazina	Agente aquilante	Linfomas, tumores cerebrales, carcinoma broncogénico, melanoma maligno, mieloma múltiple		CYP1A1 CYP2B
Resveratrol	Inhibidor de tirosina quinasa	Varios tipos tumorales (en fase pre-clínica)		CYP1B1
Tegafur	Citostático	Colon metastásico	CYP2A6	
Tenipósido	Inhibición de topoisomerasa II	Mieloma múltiple, tumores del SNC linfoma vejiga		CYP3A CYP2C9 CYP3A CYP1B1
Tamoxifeno	Antiestrogénico	Tumores mama		CYP 2D6 CYP2B6 CYP2C9
Tiotepa	Agente aquilante	Vejiga	CYP2B6 CYP3A4	
Topotecan	Inhibición de la topoisomerasa I	Ovario metastásico, pulmón		CYP3A
Vinblastina	Inhibición de polimerización de la tubulina	Linfoma, osteosarcoma		CYP3A
Vincristina	Inhibición de polimerización de la tubulina	Linfoma		CYP3A
Vindesina	Inhibición de polimerización de la tubulina	Cáncer avanzado pulmón	CYP3A	
Vinrelbina	Inhibición de polimerización de la tubulina	Cáncer avanzado pulmón	CYP3A	

interferón, en fase acelerada con crisis blástica y en primera línea para pacientes con diagnóstico reciente de LMC que no disponen de donante histocompatible<sup>7-9</sup>, sufre como biotransformación de fase I la N-demetilación, oxidación del anillo de piperazina con la formación de lactámico, oxidación N-4 de piperazina, N-oxidación de piridina e hidroxilación de benzílico. Estudios in vitro han demostrado que el metabolismo oxidativo de Imatinib es catalizado por CYP3A4<sup>10</sup>.

ENZIMAS P450 Y BIOACTIVACIÓN DE PROFÁRMACOS

Contrariamente a la acción enzimática descrita anteriormente, existen subfamilias de enzimas P450 que catalizan reacciones cuyo producto son metabolitos con potentes propiedades antitumorales (Tabla 1). Ejemplos de este fenómeno son la Ifosfamida y la ciclofosfamida, profármacos metabolizados por las enzimas CYP3A4 y CYP2B6. Resveratrol, una sustancia contenida en el vino rojo, sufre una reacción enzimática de hidroxilación aromática catalizada por CYP1B1, lo cual genera piceatanol, un metabolito antitumoral que inhibe una variedad de tirosinas kinasas involucradas en la proliferación celular<sup>11</sup>. Al parecer la enzima CYP1B1 también esta involucrada en la bioactivación de los profármacos del tipo aril oxima<sup>1</sup>.

La Ifosfamida y ciclofosfamida son profármacos comúnmente utilizados en quimioterapia con-

tra cáncer de mama, ovarios y sarcoma, donde los metabolitos resultantes de la acción enzimática P450 son el N-decloroetilado y el 4-hidroxilado. Ambos metabolitos poseen una potente actividad antitumoral al bloquear la replicación celular<sup>12</sup>.

INDUCCIÓN O INHIBICIÓN DE LAS ENZIMAS P450

Los niveles y la actividad de ciertas subfamilias P450 varían de un individuo a otro, siendo la inducción o inhibición de estas enzimas uno de los factores fundamentales. En efecto, se ha demostrado que ciertas subfamilias pueden ser inducidas o inhibidas después de la exposición de los individuos a fármacos, que se suministran concomitantemente con agentes antitumorales, a compuestos endógenos, compuestos exógenos o por autoinducción de fármacos. Así entonces, la inducción o inhibición de enzimas P450 tiene un impacto positivo o negativo en la farmacoterapia contra el cáncer, dependiendo de las características de los metabolitos obtenidos en la biotransformación de fármacos.

Se han estudiado los efectos de la inhibición enzimática de la citocromo CYP3A4 ocasionada por la naringinina (compuesto encontrado en el zumo de frutas cítricas) y su forma aglicona.

El efecto contrario se observa con los inductores de las enzimas CYP3A4 y CYP2C8 la dexametasona, el fenobarbital y la rifampicina<sup>5</sup> (Figura 1). El efecto inductor sobre CYP3A4 es negativo para

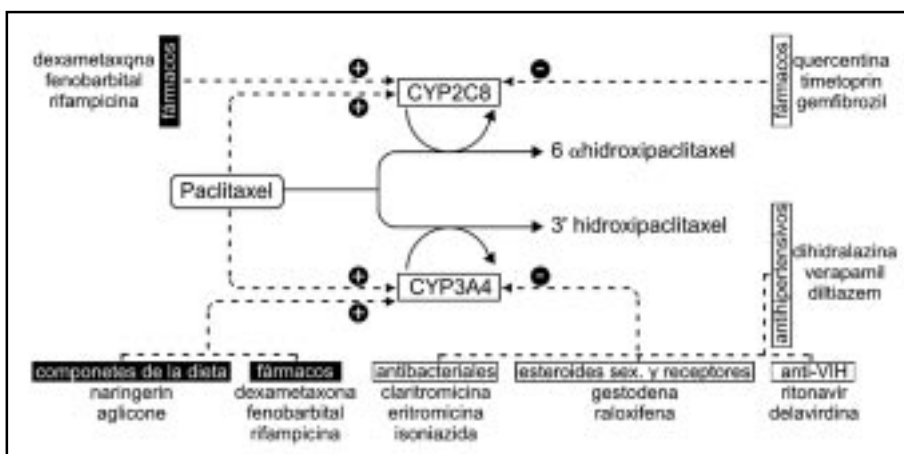


Figura 1. Biotransformación del paclitaxel, agentes inductores (+) e inhibidores (-) de las enzimas CYP2C8 y CYP3A4.

fármacos antitumorales como el paclitaxel, docetaxel, vincristina y videstina, porque produce un incremento en metabolitos con pocas propiedades antitumorales, causando la eliminación más rápida del fármaco. Por otro lado, la inducción de CYP3A4 produce un efecto positivo sobre la actividad de profármacos como la ifosfamida y ciclofosfamida porque se produce mayor cantidad de metabolitos con propiedades antitumorales.

Se ha demostrado que la hierba de San Juan induce CYP3A4, CYP2C19 y la proteína transportadora Pgp<sup>13</sup>. La administración de esta hierba en pacientes con tratamiento con imatinib aumenta el clearance de imatinib, lo que significa la necesidad de aumentar la dosis para mantener la eficacia clínica<sup>14</sup>. La importancia de CYP3A4 en la biodisponibilidad de Imatinib ha sido demostrada al estudiar la interacción entre dos fármacos, en voluntarios sanos la coadministración de ketocozazol (un potente inhibidor de CYP3A4) aumenta la concentración plasmática de Imatinib (C<sub>max</sub>) y el área bajo la curva de concentración versus tiempo (AUC) en 26% y 40%, respectivamente<sup>15</sup>. La coadministración de rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, disminuye la concentración plasmática de imatinib (C<sub>max</sub>) y el área bajo la curva de concentración versus tiempo (AUC) en 54% y 74%, respectivamente<sup>16</sup>.

Algunos estudios indican que los taxanos tales como el paclitaxel, incrementan considerablemente los niveles de CYP3A4 (Figura 1) al activar los genes que codifican para esta enzima. El efecto resultante en este caso es la inducción de la propia degradación del paclitaxel, disminuyendo así su efectividad terapéutica<sup>17,18</sup>.

CYP3A4, la más abundante de las enzimas P450 en hígado humano, está relacionada con el metabolismo de cerca de 60% de los fármacos actualmente conocidos y es muy proclive a ser inhibida por una variedad de fármacos, tales como: claritromicina, eritromicina, isoniazida, tamoxifeno, irinotecano, ritonavir, delavirdina, verapamilo, diltiazem, gestodeno y raloxifena<sup>19,20</sup> (Figura 1).

Por otra parte, estudios clínicos demuestran que la enzima CYP2C8, es inhibida competitivamente por quercetina<sup>21,22</sup>, trimetoprim<sup>23</sup> y gemfibrozilo<sup>22</sup> (Figura 1).

El efecto producido por la inhibición de la actividad enzimática de las enzimas P450 sobre el metabolismo de agentes antineoplásicos en gene-

ral tiene consecuencias negativas ya que puede generar un incremento riesgoso de la toxicidad de los agentes antineoplásicos, en especial cuando algunas isoenzimas P450 producen metabolitos capaces de unirse covalentemente a enzimas P450, inhibiéndolas. Esta inhibición también puede conducir a una disminución o interrupción de la producción de metabolitos con propiedades citotóxicas, en el caso de los profármacos.

#### POLIMORFISMOS GENÉTICOS E IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

Otro factor que contribuye significativamente a la variación individual en los niveles y actividad de enzimas P450, son los polimorfismos genéticos.

Las enzimas P450 son polimórficas debido a variaciones genéticas que pueden ser duplicaciones, multiplicaciones o deleciones de los genes que las codifican y también a la existencia de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP). Estas variantes alélicas producen abolición, disminución, incremento o alteración de la actividad enzimática<sup>5,24-26</sup>.

Paradójicamente, algunos polimorfismos para genes que codifican enzimas P450 también han sido considerados como factores que incrementan el riesgo de desarrollar varios tipos de cáncer<sup>24,27-29</sup>, ya que la actividad metabólica de las enzimas P450 puede transformar agentes pro-cancerígenos en intermediarios genotóxicos.

Se han identificado una gran cantidad de variantes alélicas en los genes que codifican enzimas P450. Por supuesto también se han informado un gran número de variantes alélicas para la subfamilia CYP3A, responsable del metabolismo de gran parte de fármacos antineoplásicos<sup>30</sup>. Información detallada y actualizada sobre los diferentes polimorfismos en las enzimas del complejo P450 se pueden consultar en el sitio en internet creado para ese fin por el Instituto Karolinska de Suecia, [www.cypalleles.ki.se](http://www.cypalleles.ki.se).

Se han descrito seis variantes alélicas del gen que codifica la enzima CYP2C8 en diferentes grupos étnicos. Así, por ejemplo, la variante CYP2C8\*2 se encuentra sólo en afroamericanos, mientras que la variante CYP2C8\*3 se presenta principalmente en caucásicos<sup>31</sup>. Algunos estudios han observado que la variante CYP2C8\*3 es menos eficiente en el metabolismo del paclitaxel

que el tipo silvestre<sup>30</sup>. Bajo estas circunstancias, este polimorfismo tiene consecuencias clínicas importantes en los individuos homocigotos para el alelo CYP2C8\*3, pues esta variante causa una sustitución de aminoácidos provocando la síntesis de un tipo de enzima inestable o con el sitio activo alterado. Este efecto se traduciría en una reducción de la degradación del paclitaxel<sup>32</sup>.

La subfamilia de enzimas CYP2D6 es altamente polimórfica, se han descrito 30 variantes alélicas defectuosas. Por ejemplo, la variante CYP2D6\*2 incrementa dramáticamente el metabolismo de fármacos. Algunos estudios indican que una tercera parte de la población de Etiopía y Arabia Saudita presentan este genotipo, el cual se caracteriza por presentar alelos con dos, tres, cuatro, cinco y hasta trece copias del gen que codifica para esta enzima, esto genera un incremento de los niveles de esta enzima y consecuentemente, un incremento en el metabolismo de fármacos<sup>5</sup> como el tamoxifeno, un profármaco que es bioactivado por esta enzima. La acción potenciada de esta enzima en sujetos que poseen la variante CYP2D6\*2 provoca la generación de gran cantidad de metabolitos antineoplásicos, lo que en algunos casos puede producir toxicidad a las dosis comúnmente suministradas<sup>20</sup>.

La enzima CYP3A5 cataliza la oxidación inicial de docetaxel. Una variante alélica para el gen que codifica esta enzima (CYP3A5\*3) se caracteriza por presentar el cambio de 1 nucleótido, lo que conduce a una proteína truncada que no posee la actividad característica de la enzima CYP3A5<sup>33</sup>.

Recientes estudios demuestran que los sujetos que presentan la variante alélica CYP3A4\*1B y que padecen cáncer de mama inflamatorio o metastático presentan un incremento de las concentraciones sanguíneas de la forma inactiva de ciclofosfamida con la segunda y tercera dosis de administración de este profármaco. Igualmente se informó la activación lenta del profármaco después de la tercera dosis y disminución del tiempo promedio de supervivencia de estos pacientes en comparación con aquellos que no presentaban la variante alélica<sup>34</sup>.

#### PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS

Actualmente se está evaluando el efecto de gran cantidad de nuevos agentes antineoplásicos, se

están desarrollando nuevas técnicas para maximizar sus efectos y se buscan mecanismos de acción específica. Estas nuevas líneas de investigación prometen innovadoras oportunidades para la lucha contra el cáncer.

Cada día se avanza en el desarrollo de nuevos agentes antineoplásicos, un ejemplo de ello son los benzotiazoles, como el phortress, DF203 y 5F203, profármacos que se activarían gracias a la acción del citocromo CYP1A1, sobreexpresada en algunos tumores y que paralelamente autoinducirían su propia bioactivación. Los metabolitos producen aductos en el ADN que conducen muerte celular selectiva<sup>35,36</sup>.

Igualmente se están investigando moléculas inhibitoras de los citocromos CYP24 y CYP26A, implicados en la degradación de los agentes endógenos antitumorogénicos 1,25-dihidroxitamina D3 y ácido retinoico, respectivamente. Su inhibición aumentaría el efecto protector que tienen estas sustancias en el organismo<sup>37-39</sup>.

Algunos estudios aprovechan la expresión estratégica de algunas enzimas P450, como la enzima CYP1B1, de la cual se ha observado que se sobreexpresa específicamente en una amplia variedad de células tumorales, y contrariamente se expresa muy poco o no se expresa en células sanas<sup>1,4,6,40</sup>.

La reacción catalizada por la enzima CYP1B1 sobre los profármacos de tipo aril-oxima genera grandes descargas letales de especies reactivas del nitrógeno sobre las células tumorales lo que produce estrés nitrosativo y consecuente muerte celular. Este efecto sería selectivo sobre las células tumorales, por la distribución específica de la enzima CYP1B1. También se puede explotar terapéuticamente esta especificidad al provocar inmunidad mediada por linfocitos T contra CYP1B1 por medio de vacunas diseñadas para este fin, como es el caso del medicamento Zyc 300, un anticuerpo anti-CYP1B1, actualmente en estudios de fase I y II para cáncer de mama, ovario, colorrectal y próstata<sup>41</sup>.

Actualmente se está evaluando el efecto del AQN4, profármaco bioactivado a través de las enzimas P450 (CYP3A4, CYP1A1 y CYP1B1), que bajo condiciones hipóxicas genera su producto metabólico activo, el AQ4, buen inhibidor de las topoisomerasas I y II, enzimas claves para la división celular<sup>42</sup>.

Una línea de investigación reciente con resultados prometedores es el uso del Amplichip P450 (dispositivos de *microarrays* diseñados para analizar genes P450 y sus variantes), el cual ha sido aprobado recientemente por la FDA para la detección de las variantes de los genes CYP2D6 y CYP2C19 y que proporciona el fenotipo asociado (metabolizador lento, intermedio, rápido o ultrarrápido). Esto es extremadamente relevante, dado que estas enzimas son responsables de la metabolización de muchos antidepresivos, antipsicóticos, antiarrítmicos, analgésicos, antieméticos y bloqueadores beta-adrenérgicos, anticonvulsivantes, inhibidores de la bomba de protones, anticoagulantes y benzodiacepinas; en total el cerca de 25% de los fármacos prescritos<sup>43,44</sup>.

Otra prometedora línea de investigación, aún en etapa experimental, la constituye el uso de fármacos antisentido para regular la expresión de enzimas P450 involucradas en la inactivación de fármacos antineoplásicos. Tal es el caso del oligonucleótido antisentido AVI-557 y morfolino fosforodiamidato. Estos regulan la expresión de la enzima CYP3A4, involucrada principalmente en la inactivación de los taxanos y los vinca-alcaloides<sup>6</sup>.

La terapia génica ya empieza a aplicarse como herramienta para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, se manipulan genéticamente células alogénicas, con el objeto de que sobreexpresen CYP1B1, luego estas células son encapsuladas en celulosa de sulfato e inyectadas en tumores pancreáticos humanos. Concomitantemente se administra ifosfamida, un profármaco que por acción de CYP1B1 se transforma en un metabolito activo (4-hidroxiifosfamida)<sup>45</sup>. La introducción de estas células en los tejidos tumorales permite una buena difusión intratumoral de metabolitos activos, logrando la regresión de dichos tumores.

## DISCUSIÓN

El objetivo final de la farmacoterapia contra el cáncer es desarrollar nuevos y mejores agentes antineoplásicos. Este concepto implica básicamente dos elementos: a) mejorar la especificidad de los agentes antitumorales y b) maximizar sus efectos citotóxicos.

El primer elemento implica esencialmente la posibilidad de que los fármacos actúen en células

tumorales o en sistemas específicos involucrados, reduciendo así los efectos colaterales derivados de la terapia y disminuyendo o eliminando la toxicidad sistémica. El segundo elemento implica explotar al máximo las propiedades citotóxicas de los agentes antineoplásicos, lo cual se traduce en el mejoramiento de la efectividad de dichos agentes.

La comprensión que se tiene acerca del efecto sobre el metabolismo de las enzimas P450 sobre diferentes agentes antineoplásicos, así como de los metabolitos resultantes de su acción enzimática y la distribución preferencial de diferentes subfamilias de enzimas en diferentes tejidos, contribuyen significativamente al desarrollo de los dos elementos anteriormente mencionados. También es de vital importancia el conocimiento que se tiene de las principales variantes alélicas de los genes que codifican enzimas P450. Esto permite predecir la respuesta del individuo a la farmacoterapia, permitiendo en el futuro, ajustar las dosis de los pacientes de acuerdo a su perfil genético, controlando así el balance entre citotoxicidad tumoral y toxicidad sistémica. Sin embargo, aún no se ha avanzado lo suficiente en la comprensión de las características genéticas que subyacen a la variabilidad de la expresión de las enzimas P450, así como también resta por identificar y conocer mejor las proteínas con funciones regulatorias o los factores de transcripción involucrados.

El desarrollo de nuevas técnicas y líneas de investigación permitirá una mejor aproximación al objetivo final de la farmacoterapia antineoplásica. El desarrollo simultáneo de técnicas que aprovechan la distribución estratégica de subfamilias de enzimas P450 tales como CYP1B1 en células tumorales, las propiedades intrínsecas de los ambientes hipóxicos, así como el uso de manipulación genética para sobreexpresar cierta subfamilia de enzimas, e inducir una mayor citotoxicidad de ciertos metabolitos antineoplásicos, constituyen una plataforma óptima para el avance de la farmacoterapia contra el cáncer.

En la actualidad se ha incrementado el conocimiento que se tiene de la relación entre los polimorfismos y el metabolismo de ciertos fármacos antineoplásicos, y de agentes procancerígenos. Este conocimiento es fundamental para mejorar la eficacia terapéutica, ya que se prevé que en un futuro, no muy lejano, se comience a

utilizar el perfil genético de los pacientes como componente fundamental para predecir la respuesta del individuo al tratamiento, para controlar el umbral de toxicidad, los efectos secundarios y

las interacciones con otros fármacos. También se podrían utilizar estos perfiles genéticos para determinar el riesgo de pacientes sanos a desarrollar ciertos tipos de cáncer.

REFERENCIAS

1. CROMMENTUYN KM, SCHELLENS JH, VAN DEN BERG JD, BEIJNEN JH. In-vitro metabolism of anti-cancer drugs, methods and applications: paclitaxel, docetaxel, tamoxifen and ifosfamide. *Cancer Treat Rev* 1998; 24: 345-66.
2. GCI. Gray Cancer Institute, Research Report 2001. 2001.
3. GCI. Gray Cancer Institute, Research Report 2002. 2002.
4. DEES EC, WATKINS PB. Role of cytochrome P450 phenotyping in cancer treatment. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1053-5.
5. BRUNO R, NIAR V. Targeting cytochrome P450 enzymes: A new approach in anticancer drug development. *Bioorg Med Chem* 2007; 15: 5047-60.
6. MCFADYEN MC, MELVIN WT, MURRAY GI. Cytochrome P450 enzymes: novel options for cancer therapeutics. *Mol Cancer Ther* 2004; 3: 363-71.
7. CABRERA M, SUÁREZ D, OSORIO G. Protocolos Cáncer Adulto. Ministerio de Salud, 2005; 115-22.
8. O'BRIEN SG, GUILHOT F, LARSON RA, GATHMANN I, BACCARANI M, CERVANTES F ET AL. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 994-1004.
9. NCCN. Myelogenous Leukemia Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network Chronic 2006.
10. GSCHWIND HP, PFAAR U, WALDMEIER F, ZOLLINGER M, SAYER C, ZBINDEN P ET AL. Metabolism and disposition of imatinib mesylate in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos* 2005; 33: 1503-12.
11. POTTER GA, PATTERSON LH, WANOGHO E, PERRY PJ, BUTLER PC, IJAZ T ET AL. The cancer preventative agent resveratrol is converted to the anticancer agent piceatannol by the cytochrome P450 enzyme CYP1B1. *Br J Cancer* 2002; 86: 774-8.
12. HUANG Z, ROY P, WAXMAN DJ. Role of human liver microsomal CYP3A4 and CYP2B6 in catalyzing N-dechloroethylation of cyclophosphamide and ifosfamide. *Biochem Pharmacol* 2000; 59: 961-72.
13. MEIJERMAN I, BEIJNEN JH, SCHELLENS JH. Herb-drug interactions in oncology: focus on mechanisms of induction. *Oncologist* 2006; 11: 742-52.
14. FRYE RF, FITZGERALD SM, LAGATTUTA TF, HRUSKA MW, EGORIN MJ. Effect of St John's wort on imatinib mesylate pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 323-9.
15. DUTREIX C, PENG B, MEHRING G, HAYES M, CAPDEVILLE R, POKORNY R, SEIBERLING M. Pharmacokinetic interaction between ketoconazole and imatinib mesylate (Gleevec) in healthy subjects. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 54: 290-4.
16. BOLTON AE, PENG B, HUBERT M, KREBS-BROWN A, CAPDEVILLE R, KELLER U, SEIBERLING M. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of imatinib mesylate (Gleevec, STI571) in healthy subjects. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 53: 102-6.
17. NALLANI SC, GOODWIN B, BUCKLEY AR, BUCKLEY DJ, DESAI PB. Differences in the induction of cytochrome P450 3A4 by taxane anticancer drugs, docetaxel and paclitaxel, assessed employing primary human hepatocytes. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 54: 219-29.
18. SYNOLD TW, DUSSAULT I, FORMAN BM. The orphan nuclear receptor SXR coordinately regulates drug metabolism and efflux. *Nat Med* 2001; 7: 584-90.
19. Thummel KE, Wilkinson GR. *In vitro* and *in vivo* drug interactions involving human CYP3A. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998; 38: 389-430.
20. ZHOU S, YUNG CHAN S, CHER GOH B, CHAN E, DUAN W, HUANG M, MCLEOD HL. Mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 by therapeutic drugs. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 279-304.
21. NARIMATSU S, TORIGOE F, TSUNETO Y, SAITO K, HANIOKA N, MASUDA K ET AL. Cloning of a cDNA encoding a novel marmoset CYP2C enzyme, expression in yeast cells and characterization of its enzymatic functions. *Biochem Pharmacol* 2006; 72: 1738-48.
22. TOTAH RA, RETTIE AE. Cytochrome P450 2C8: substrates, inhibitors, pharmacogenetics, and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 341-52.
23. WEN X, WANG JS, BACKMAN JT, LAITILA J, NEUVONEN PJ. Trimethoprim and sulfamethoxazole are selective inhibitors of CYP2C8 and CYP2C9, respectively. *Drug Metab Dispos* 2002; 30: 631-5.
24. AGUNDEZ JA. Cytochrome P450 gene polymorphism and cancer. *Curr Drug Metab* 2004; 5: 211-24.
25. DANESI R, DE BRAUD F, FOGLI S, DI PAOLO A, DEL TACCA M. Pharmacogenetic determinants of anti-cancer drug activity and toxicity. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22: 420-6.
26. DONNELLY JG. Pharmacogenetics in cancer chemotherapy: balancing toxicity and response. *Ther Drug Monit* 2004; 26: 231-5.



27. DA FONTE DE AMORIM L, ROSSINI A, MENDONÇA G, LOTSCH P, DE ALMEIDA SIMÃO T, DE MOURA GALLO C, PINTO L. CYP1A1, GSTM1, and GSTT1 polymorphisms and breast cancer risk in Brazilian women. *Cancer Lett* 2002; 181: 179-86.
28. DE VIVO I, HANKINSON SE, LI L, COLDITZ GA, HUNTER DJ. Association of CYP1B1 polymorphisms and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 489-92.
29. RYLANDER-RUDQVIST T, WEDREN S, GRANATH F, HUMPHREYS K, AHLBERG S, WEIDERPASS E ET AL. Cytochrome P450 1B1 gene polymorphisms and postmenopausal breast cancer risk. *Carcinogenesis* 2003; 24: 1533-9.
30. NAGASUBRAMANIAN R, INNOCENTI F, RATAIN MJ. Pharmacogenetics in cancer treatment. *Annu Rev Med* 2003; 54: 437-52.
31. SOLUS JF, ARIETTA BJ, HARRIS JR, SEXTON DP, STEWARD JQ, MCMUNN C ET AL. Genetic variation in eleven phase I drug metabolism genes in an ethnically diverse population. *Pharmacogenomics* 2004; 5: 895-931.
32. DAI D, ZELDIN DC, BLAISDELL JA, CHANAS B, COULTER SJ, GHANAYEM BI, GOLDSTEIN JA. Polymorphisms in human CYP2C8 decrease metabolism of the anticancer drug paclitaxel and arachidonic acid. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 597-607.
33. KUEHL P, ZHANG J, LIN Y, LAMBA J, ASSEM M, SCHUETZ J ET AL. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet* 2001; 27: 383-91.
34. PETROS WP, HOPKINS PJ, SPRULL S, BROADWATER G, VREDENBURGH JJ, COLVIN OM ET AL. Associations between drug metabolism genotype, chemotherapy pharmacokinetics, and overall survival in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6117-25.
35. LEONG CO, GASKELL M, MARTIN EA, HEYDON RT, FARMER PB, BIBBY MC ET AL. Antitumour 2-(4-aminophenyl) benzothiazoles generate DNA adducts in sensitive tumour cells *in vitro* and *in vivo*. *Br J Cancer* 2003; 88: 470-7.
36. TRAPANI V, PATEL V, LEONG CO, CIOLINO HP, YEH GC, HOSE C ET AL. DNA damage and cell cycle arrest induced by 2-(4-amino-3-methylphenyl)-5-fluorobenzothiazole (5F 203, NSC 703786) is attenuated in aryl hydrocarbon receptor deficient MCF-7 cells. *Br J Cancer* 2003; 88: 599-605.
37. CROSS HS, KALLAY E, FARHAN H, WEILAND T, MANHARDT T. Regulation of extrarenal vitamin D metabolism as a tool for colon and prostate cancer prevention. *Recent Results Cancer Res* 2003; 164: 413-25.
38. FARHAN H, CROSS HS. Transcriptional inhibition of CYP24 by genistein. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 973: 459-62.
39. NJAR VC. Cytochrome p450 retinoic acid 4-hydroxylase inhibitors: potential agents for cancer therapy. *Mini Rev Med Chem* 2002; 2: 261-9.
40. DANESI R, DE BRAUD F, FOGLI S, DE PAS TM, DI PAOLO A, CURIGLIANO G, DEL TACCA M. Pharmacogenetics of anticancer drug sensitivity in non-small cell lung cancer. *Pharmacol Rev* 2003; 55: 57-103.
41. MAECKER B, SHERR DH, VONDERHEIDE RH, VON BERGWELTBAILDON MS, HIRANO N, ANDERSON KS ET AL. The shared tumor-associated antigen cytochrome P450 1B1 is recognized by specific cytotoxic T cells. *Blood* 2003; 102: 3287-94.
42. PATTERSON LH, MCKEOWN SR. AQ4N: a new approach to hypoxia-activated cancer chemotherapy. *Br J Cancer* 2000; 83: 1589-93.
43. LI L, PAN R, PORTER T, JENSEN N, SILVER P, RUSSO G ET AL. New cytochrome P450 2D6\*56 allele identified by genotype/phenotype analysis of cryopreserved human hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 1411-16.
44. JURAN BD, EGAN LJ, LAZARIDIS KN. The AmpliChip CYP450 test: principles, challenges, and future clinical utility in digestive disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 822-30.
45. LÖHR M, HOFFMEYER A, KRÖGER J, FREUND M, HAIN J, HOLLE A ET AL. Microencapsulated cell-mediated treatment of inoperable pancreatic carcinoma. *Lancet* 2001; 357: 1591-2.