

IMPORTÀNCIA DEL GENOTIPATGE DEL CYP2C19 EN LA TERÀPIA AMB MAVACAMTEN: IMPLICACIONS FARMACOGENÒMIQUES EN LA MIOCARDIOPATIA HIPERTRÒFICA.

La miocardiopatia hipertròfica (MCH) és una malaltia cardíaca relativament comuna i sovint heretada, amb una expressió fenotípica i genètica complexa. La prevalença de la MCH a Espanya s'estima aproximadament en 1/500 persones, essent una malaltia que sovint passa desapercebuda però que és una causa important de mort sobtada, especialment en joves. Es defineix típicament per la presència d'una hipertròfia del ventricle esquerre amb un gruix màxim de la paret del ventricle esquerre ≥ 15 mm en adults (fig. 1) o un Z-score del gruix de la paret del ventricle esquerre > 3 en nens. El diagnòstic de la MCH s'estableix amb estudis d'imatge no invasius, que inclouen ecocardiograma i/o ressonància magnètica cardíaca.

Les manifestacions clíniques de la MCH són altament variables. Els símptomes més comuns són la dispnea, dolor toràcic, palpitations i marejos o síncope. Les complicacions de la malaltia poden ser arítmies ventriculars amb risc de mort sobtada, sobretot en joves i esportistes, insuficiència cardíaca i fibril·lació auricular. L'expressió i la penetrància de la malaltia poden variar fins i tot dins d'una mateixa família. La MCH s'hereta majoritàriament de forma autosòmica dominant, però també pot presentar herència autosòmica recessiva en alguns casos.

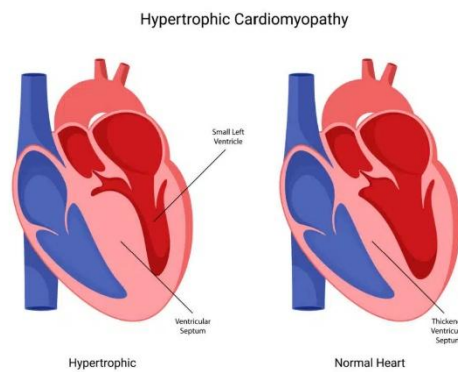


Figura 1. Comparativa entre pacient normal i pacient amb MCH

La principal causa de la MCH no sindròmica és la presència de variants patogèniques en algun dels gens que codifiquen els components del sarcòmer. Els gens *MYBPC3* (que codifica la proteïna C d'unió a miosina) i *MYH7* (que codifica la β miosina) són els gens més freqüentment alterats, explicant un 50% i un 33% dels casos, respectivament.

La miosina cardíaca és una proteïna motora situada al sarcòmer (unitat funcional del múscul). La seva porció més important és el cap de miosina, que conté una activitat ATPasa. Aquest enzim s'encarrega de la hidròlisi de l'ATP per obtenir energia que permet que la miosina estiri l'actina i generi contracció (Fig. 2). En la MCH, la miosina cardíaca és massa activa, provocant una hipercontractilitat que contribueix a l'engruiximent del miocardi i a l'obstrucció del tracte de sortida.

Catlab Informa

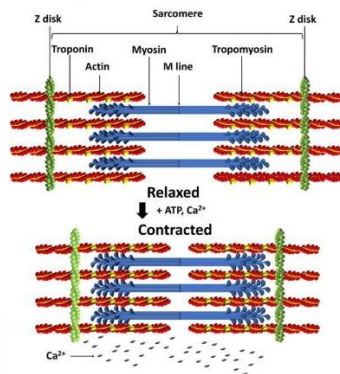


Figura 2. Mecanisme de contracció del sarcòmer

El mavacamten és un fàrmac recent per tractar la MCH. Actua de manera molt diferent als beta-bloquejants o als antagonistes del calci. És el primer medicament que actua sobre la mecànica del sarcòmer. És un inhibidor de l'ATPasa de la miosina cardíaca que redueix l'excés de contractilitat del miocardi, millorant els símptomes i la funció cardiovascular.

El metabolisme hepàtic del mavacamten ocorre principalment a través del sistema enzimàtic del citocrom P450, destacant l'isoenzim CYP2C19 com una via metabòlica crítica. Aquest enzim presenta múltiples variants al·lèliques que afecten la seva activitat, impactant de manera directa en la farmacocinètica del fàrmac. Per tant, el genotipatge del *CYP2C19* pot guiar decisions terapèutiques personalitzades.

El gen *CYP2C19* codifica un enzim responsable del metabolisme de diversos fàrmacs, inclòs el mavacamten. Entre les variants més estudiades destaquen:

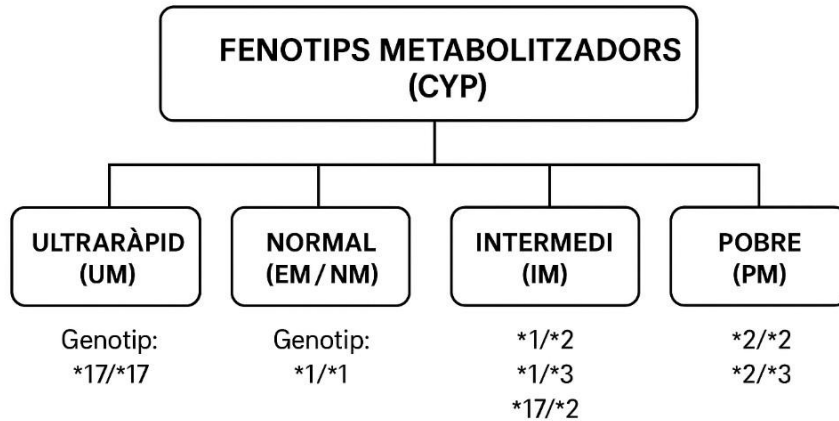
CYP2C19*1: Al·lel funcional (activitat normal)

CYP2C19*2 i *3: Al·lells no funcionals (activitat reduïda o nul·la)

CYP2C19*17: Al·lel de guany de funció (activitat augmentada)

Catlab Informa

La combinació d'aquests al·lels determina el fenotip metabòlic:



El mavacamten presenta una farmacocinètica no lineal, que provoca que a dosis creixents, la resposta al fàrmac no augmenta de manera proporcional. Això és degut principalment a que es saturen processos metabòlics (per exemple metabolisme CYP2C19). Com a conseqüència, petits increments de dosi produeixen increments més grans en concentració plasmàtica. L'activitat reduïda del CYP2C19, com la que es dona en els metabolitzadors pobres, s'associa a concentracions plasmàtiques més elevades del fàrmac, augmentant el risc d'efectes adversos com la disfunció sistòlica o la insuficiència cardíaca.

Estudis clínics han demostrat que els pacients amb genotips de metabolitzador pobre requereixen una vigilància estreta, la reducció de la dosi o l'allargament de l'interval d'administració per evitar toxicitat.

Les guies de farmacogenòmica, com les del *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC), recomanen considerar el genotipatge abans d'iniciar el tractament amb fàrmacs que presenten un marge terapèutic estret i són metabolitzats per enzims polimòrfics.

Catlab Informa

En metabolitzadors pobres:

S'ha d'ajustar la dosi inicial a 2,5mg al dia. La dosi màxima per aquests pacients pot arribar fins a 5mg al dia. S'ha d'avaluar la resposta clínica mitjançant un monitoratge freqüent de la funció sistòlica del ventricle esquerre i avaluació de signes d'insuficiència cardíaca.

En metabolitzadors intermedis, normals i ultraràpids:

La dosi inicial recomanada es de 5 mg al dia. La dosi màxima d'aquests pacients pot arribar a 15 mg al dia. També s'ha de fer un seguiment per avaluar la resposta clínica al fàrmac.

Genotip *CYP2C19*

En el nostre laboratori hem ampliat la cartera de les probes farmacogenètiques, incorporant el genotipat del *CYP2C19*.

La tècnica escollida per poder determinar el genotip del *CYP2C19* és una tècnica de PCR a temps real amb sondes **TaqMan®**. Les sondes **TaqMan®** són eines de PCR a temps real dissenyades per detectar variants específiques d'un nucleòtid (SNPs).

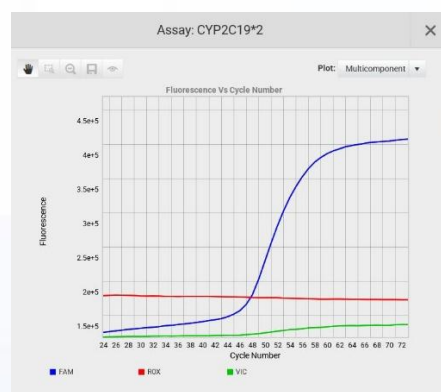


Fig 2. Pacient amb genotip no 2.

Estudiem els al·lels 2 (c.681G>A rs4244285) i 3 (c.636G>A rs4986893), considerats com els no funcionals, que determinen el fenotip metabòlic pobre. Aquest fenotip és l'únic que a dia d'avui comporta un canvi de la pauta terapèutica, que implica una reducció de la dosi del fàrmac.

La tècnica emprada és molt robusta i eficient, i ens permet tenir un temps de resposta molt curt, que és fonamental per poder tractar als pacients amb el fàrmac a la dosi apropiada, de manera ràpida i eficient.

Catlab Informa

La integració del genotipatge del *CYP2C19* en la pràctica clínica representa un avenç cap a la medicina personalitzada en el tractament de la MCH. La seva aplicació permet optimitzar l'eficàcia del mavacamten, minimitzar riscos i millorar els resultats terapèutics.

Bibliografia.

Cirino AL, Channaoui N, Ho C. Nonsyndromic Hypertrophic Cardiomyopathy Overview. 2008 Aug 5 [Updated 2025 Mar 6]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1768/>

Desta Z, et al. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 polymorphism. Clin Pharmacokinet. 2022;61(3):267–285.

<https://biologydictionary.net/actin-and-myosin/>

https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/camzyos-epar-product-information_es.pdf

Spertus J.A, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med. 2020;383(10):1021–1031.

Jordi Roigé

Facultatiu de la secció de Genètica

CATLAB

Tel. 628.16.78.63 / 629.61.06.55

jroige@catlab.cat

www.catlab.cat