

**FG**

**FARMACOGENÉTICA**

**PHARMACOGENETICS**

## FG 1

**GENETIC MARKER-GUIDED SMOKING CESSATION TREATMENT: CASE SERIES REPORT.**

G. Hincápie López<sup>1,2</sup>, C. Isaza Mejía<sup>1</sup>, R. Santafe<sup>1</sup>, L. Beltrán-Angarita<sup>1,2,3</sup>. <sup>1</sup>Pharmacogenetics Research Group, Universidad Tecnológica de Pereira, Colombia; <sup>2</sup>Laboratory of Medical Genetics, Universidad Tecnológica de Pereira, Colombia; <sup>3</sup>Facultad Ciencias de la Salud, Unidad Central del Valle del Cauca, Colombia. lbeltran@utp.edu.co

The programs to quit smoking have yielded modest results, suggesting that we do not know the influencing variables in the answer to the treatment. We set out to determine the adherence, tolerability and effectiveness of a smoking treatment with nicotine or bupropion, chosen according to pharmacogenetic markers. Twenty-one individuals participated who had been smoking for 28±13 years, consumed 17±12 cigarettes per day (CPD) and had 22±5 points on the NDSS scale. Treatment consisted of a weekly consultation, with counseling and monitoring of pharmacological treatment, prescribed according to genotypes *CYP2A6* (rs1137115 and rs56113850) and *CYP2B6* (rs2279343), with nicotine or bupropion, respectively. 71.4% of the subjects responded partially/totally, consumption decreased from 17±12 to 2.2±3.5 CPD. 87.5% of those treated with bupropion and 54% of those treated with nicotine had a partial/total response. The relapse rate, assessed at the end of the third month, was zero. We found that neither of the two polymorphisms of the *CYP2A6* gene was associated with any of the phenotypic characteristics of the smokers nor with the response to nicotine because 50% of the patients with the native genotype (6/12) did not respond to the drug; In contrast, for bupropion, seven of the eight patients treated based on genotype (homozygous/heterozygous native for the *CYP2B6* gene) concluded the treatment successfully. The inclusion of pharmacogenetic markers for the choice of nicotine or bupropion in a smoking cessation program can improve program adherence and drug tolerability and, in the case of bupropion, treatment effectiveness.

Universidad Tecnológica de Pereira, Colombia

## FG 2

**MARCADORES EPIGENÉTICOS RELACIONADOS A INJURIA HEPÁTICA POR TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO EN PACIENTES PERUANOS**

Danós P.<sup>1</sup>, O. Acosta<sup>1</sup>, M.L. Guevara<sup>1</sup>, L. Laymito<sup>1</sup>, T. Oscanod<sup>1</sup>, S. Moscol<sup>2</sup>, R. Fujita<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Medicina Humana, Instituto de Investigación - Centro de Investigación en Genética y Biología Molecular, Universidad de San Martín de Porres, Perú; <sup>2</sup>Servicio de Neumología, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Perú. pdanosd@usmp.pe

La injuria hepática inducida por medicamentos antituberculosos (IHIMA) es una reacción adversa seria que afecta hasta el 40% de los pacientes que consumen fármacos de primera línea. Entre los factores asociados están el fenotipo acetilador lento del gen *NAT2* (SA), el sexo femenino y la ancestralidad nativo-americana. Recientemente, la hipermetilación de los genes *AK2*, *SLC8A2* y *PSTPIP2* fueron asociados a IHIMA por uso de rifampicina en población china. Para estudiar la metilación de estos genes, se escogieron cuatro parejas de pacientes IHIMA y no IHIMA pareados por sexo, edad y fenotipo acetilador de *NAT2*: hombres SA de 32 años, mujeres SA de 56 años, hombres acetiladores intermedios (IA) de 31 años y hombres acetiladores rápidos (RA) de 47 años. El ADN de estas ocho muestras se analizó con el *Infinium MethylationEPIC BeadChip Kit*. Se realizó un análisis bioinformático para establecer las regiones CpG diferencialmente metiladas entre las parejas. El gen *SLC8A2* se encontró hipermetilado en los SA de ambos sexos con IHIMA (OR=16). El gen *AK2* se encontró hipermetilado en el hombre SA IHIMA (OR=11). En el hombre IA con IHIMA, se encontró *PSTPIP2* hipermetilado (OR=9,5), mientras que *SLC8A2* se encontró hipometilado (OR=0,38). Finalmente, en la pareja RA no se encontró ninguno de estos genes hipermetilados. Este hallazgo confirma de forma preliminar los resultados en población China y ayudaría a explicar la presencia de IHIMA en parejas de acetiladores *NAT2* similares. Se justifica ampliar la muestra de pacientes para buscar estos marcadores hipermetilados en pacientes peruanos con tratamiento antituberculoso.

Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Instituto de Investigación

## FG 3

### FRECUENCIA DEL CYP3A4\*1B EN HIPERTENSOS DE TACUAREMBÓ-URUGUAY Y SU ASOCIACIÓN CON ANCESTRALIDAD

Flores Gutiérrez S.<sup>1</sup>, G. Figueiro<sup>1</sup>, P. Hidalgo<sup>2</sup>, D. Castro De Guerra<sup>3</sup>, M. Sans<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Humanidades y Ciencias de la Educación, Antropología Biológica, Universidad de la República, Uruguay; <sup>2</sup>CENUR Noreste, PDU Diversidad Genética Humana, Universidad de la República, Uruguay; <sup>3</sup>Centro de Medicina Experimental, Laboratorio de Genética Humana, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Venezuela. sarafloresgutierrez@gmail.com

La enzima CYP3A4 está implicada en el metabolismo y excreción de los antihipertensivos, como el Enalapril. El polimorfismo CYP3A4\*1B (rs2740574), del gen CYP3A4 presenta una transición de A>G en la posición -293. El portar la variante G confiere una deficiencia en la actividad de la enzima. Existen diferencias en la distribución de este alelo en diferentes grupos étnicos, con la mayor frecuencia del alelo G en las poblaciones africanas (70-80%) y menor en mestizos latinoamericanos (4-18%) y en europeos (<2%); mientras que en Asia el alelo G está ausente. No se tienen datos en poblaciones indígenas americanas. Este polimorfismo se puede considerar un marcador informativo de ancestralidad o *Ancestry Informative Markers* (AIM) para discriminar poblaciones africanas de no-africanas. Nos propusimos analizar la distribución y frecuencia del polimorfismo del CYP3A4\*1B en pacientes hipertensos (N=102), y entre respondedores (N=87) y no-respondedores (N=15) al Enalapril y asociarlo con estimaciones de ancestralidad, en Tacuarembó, Uruguay. Se calcularon las frecuencias alélicas y se analizó el equilibrio H-W. Se estudiaron 79 AIM para estimar ancestralidad biparental y se evaluó la asociación entre frecuencias alélicas y datos de ancestralidad con una prueba de Wilcoxon de suma de rangos. La frecuencia de la variante G en hipertensos fue 12%, similar a otras poblaciones latinoamericanas. No hay diferencias en la frecuencia alélica ni genotípicas entre respondedores y no-respondedores. Se observó relación entre mayor frecuencia del alelo A con la ancestralidad indígena estimada en cada grupo. Este es el primer abordaje farmacogenético poblacional y el primero en reportar datos sobre el CYP3A4\*1B en Uruguay.

Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII)

## FG 4

### ANÁLISIS DE FENOTIPOS METABOLIZADORES EN PACIENTES ARGENTINOS CON DOLOR CRÓNICO TRATADOS CON OPIOIDES

Fontecha M.B.<sup>1</sup>, E.A. Fontanini<sup>1</sup>, M.M. Abelleiro<sup>2</sup>, M.D.R. Anadón<sup>1</sup>, C.D. De Brasi<sup>2,3</sup>, M. Sivanto<sup>4</sup>, A.F. Fundia<sup>1</sup>. <sup>1</sup>CONICET-Academia Nacional de Medicina, Laboratorio de Farmacogenómica, Instituto de Medicina Experimental (IMEX), CABA, Argentina; <sup>2</sup>CONICET-Academia Nacional de Medicina, Laboratorio de Genética de la Hemofilia, Instituto de Medicina Experimental (IMEX), CABA, Argentina; <sup>3</sup>Academia Nacional de Medicina, Instituto de Investigaciones Hematológicas Mariano R. Castex (IIHEMA), CABA, Argentina; <sup>4</sup>Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento (IADT), CABA, Argentina. mbfontecha@gmail.com

Los opioides se utilizan frecuentemente para el dolor crónico (DC), aunque hay gran variabilidad en la eficacia terapéutica. La principal enzima metabolizadora de estos fármacos es el citocromo P450-2D6 codificado por el gen CYP2D6, altamente polimórfico. Variantes alélicas específicas determinan cuatro fenotipos metabólicos: lento, intermedio, normal y ultrarrápido, con diferencias en la capacidad enzimática. El objetivo fue definir los fenotipos metabólicos de pacientes con DC tratados con opioides y evaluar su relación con la respuesta terapéutica. Se genotificaron las variantes rs35742686, rs3892097, rs5030655 junto con la delección y duplicación de CYP2D6 en 103 pacientes tratados con tramadol o codeína empleando PCR alelo-específica. El análisis estadístico se realizó mediante el test de Fisher, con significación  $p < 0,05$ . Las frecuencias de los alelos menores fueron rs35742686 (1,9%), rs3892097 (2,9%) y rs5030655 (0,5%). El 1,94% de los pacientes presentó la delección y el 9,7% la duplicación de CYP2D6. La distribución de los fenotipos metabólicos fue: normal (78,6%), intermedio (10,7%), ultrarrápido (9,7%) y lento (1%). Se estableció que las frecuencias alélicas y las de los fenotipos coinciden con las reportadas en otras poblaciones hispanas. Los pacientes portadores de la duplicación presentaron alivio del dolor 20 minutos después de iniciar el tratamiento (OR=0,000; IC:0,000-0,448;  $p=0,004$ ), pero no se observaron diferencias a mayores tiempos. Estos resultados demuestran que la actividad aumentada de CYP2D6 en los pacientes con fenotipo ultrarrápido se correlaciona con un efecto terapéutico temprano, indicando la conveniencia de realizar el estudio farmacogenético para optimizar el tratamiento.

FONCYT - PICT 2016-2714

## FG 5

## ASOCIACIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS EN LA VÍA p53 CON LA RESPUESTA A INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

M.R. Anadon<sup>1</sup>, M.B. Fontecha<sup>1</sup>, N. Weich<sup>1,2</sup>, I. Larripa<sup>3</sup>, A. Fundia<sup>1</sup>.  
<sup>1</sup>CONICET-Academia Nacional de Medicina, Laboratorio de Farmacogenómica, Instituto de Medicina Experimental (IMEX); <sup>2</sup>University of Miami, Miller School of Medicine, Miami, Florida, USA; <sup>3</sup>CONICET-Academia Nacional de Medicina, Laboratorio de Genética Hematológica, Instituto de Medicina Experimental (IMEX). arielafundia@gmail.com

El gen supresor tumoral *TP53* interviene en múltiples funciones celulares claves, y su actividad está regulada por los genes *MDM2* y *NQO1*. La inactivación de la vía p53 debido a variantes somáticas y/o germinales se asocia con inestabilidad genómica, riesgo de cáncer y resistencia a la quimioterapia. Se ha demostrado que la variante *TP53* rs1042522 influye en la respuesta a los inhibidores de tirosina quinasa (ITK) en la Leucemia Mieloide crónica (LMC). El objetivo fue evaluar la contribución de la variabilidad genética en la vía de señalización p53 en la respuesta a los ITKs en LMC. Se estudiaron cinco variantes en *MDM2* (rs2279744, rs117039649, rs7484572, rs150550023 y rs1196333); dos variantes intrónicas en *TP53* (rs17878362 y rs1625895) y en *NQO1* (rs1800566) empleando PCR y secuenciación en 144 pacientes argentinos tratados con ITKs. El análisis estadístico se efectuó con el test de Fisher y las curvas de supervivencia se estimaron por el método de Kaplan-Meier y el test de Log Rank, con significación de  $p < 0,05$ . Los pacientes con genotipo *NQO1*-TT mostraron un mayor riesgo de fallar al tratamiento ( $p=0,032$ ) mientras que los casos no respondedores con genotipo *MDM2* rs150550023 ins/ins se asociaron con peor tasa de supervivencia global (SG) ( $p=0,017$ ). A su vez, los pacientes con dos genotipos con los alelos rs150550023-del y rs2279744-G de *MDM2* se asociaron con una tasa superior de SG ( $p=0,014$ ). Estos resultados sugieren que ciertas variantes en *MDM2* y *NQO1* pueden modular la respuesta a los ITKs en LMC y podrían ser considerados marcadores potenciales de progresión.

CONICET PIP 2015-0056; FONCYT - PICT 2016-2714

## FG 6

## ASOCIACIÓN FARMACOGENÉTICA ENTRE ATAZANAVIR/*UGT1A1*\*28 Y EFAVIRENZ/*CYP2B6* c.516G>T CON REACCIONES ADVERSAS ESPECÍFICAS, EN PACIENTES SOMETIDOS A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Poblete D.<sup>1</sup>, F. Bernal<sup>2</sup>, G. Llul<sup>3</sup>, S. Archiles<sup>3</sup>, P. Vásquez<sup>2</sup>, L. Chanqueo<sup>2</sup>, N. Soto<sup>1</sup>, M. Lavanderos<sup>1,4</sup>, L. Quiñones<sup>1,4</sup>, N. Varela<sup>1,4</sup>. <sup>1</sup>Facultad de Medicina, Departamento de Oncología Básico-Clinico, Laboratorio de Carcinogénesis Química y Farmacogenética, Universidad de Chile, Chile; <sup>2</sup>Unidad de Infectología, Hospital San Juan de Dios, Chile; <sup>3</sup>Laboratorio Clínico, Hospital San Juan de Dios, Santiago, Chile; <sup>4</sup>Red Latinoamericana de Implementación y Validación de Guías Clínicas Farmacogenómicas (RELIVAF-CYTED), Madrid, España. nvarela@med.uchile.cl

Efavirenz y atazanavir son fármacos utilizados en la terapia antirretroviral (TAR) contra el VIH; éstos han mostrado alta variabilidad interindividual en la frecuencia e intensidad de reacciones adversas (RAMs). Se ha propuesto que *UGT1A1*\*28 y *CYP2B6* c.516G>T se relacionan con una mayor toxicidad por atazanavir y efavirenz, respectivamente. Nuestro objetivo fue estudiar la asociación entre estas variantes genéticas y RAMs relacionadas, en pacientes del Hospital San Juan de Dios. Se realizó un estudio epidemiológico, caso-control, retrospectivo, observacional, en 67 pacientes adultos en tratamiento con estos fármacos. Los datos se obtuvieron desde fichas clínicas y la genotipificación se realizó utilizando sondas TaqMan®. Los análisis se realizaron mediante regresión logística univariada, considerando modelos de herencia: codominante, recesivo y dominante. Los pacientes tratados con atazanavir mostraron una alta incidencia (61%) de hiperbilirrubinemia (bilirrubina total >1,2 mg/dl), y el desarrollo de hiperbilirrubinemia moderada a grave (bilirrubina total >1,9 mg/dl) se asoció estadísticamente con *UGT1A1*\*28, tanto en modelo de herencia recesivo (OR=16,33;  $p=0,028$ ) como codominante (OR=10,82;  $p=0,036$ ). Los pacientes tratados con efavirenz mostraron una elevada frecuencia (34%) de RAMs vinculadas con toxicidad del SNC (pesadillas, insomnio, ansiedad e intento de suicidio), las que se asociaron significativamente con *CYP2B6* c.516G>T, en modelo codominante (OR=30,00;  $p=0,011$ ) y recesivo (OR=14,99;  $p=0,021$ ). Nuestros hallazgos sugieren que el desarrollo de RAMs específicas para atazanavir o efavirenz, se explicarían en gran medida por la presencia de variantes genéticas en *UGT1A1* (\*28) y *CYP2B6* (c.516G>T), respectivamente. Por ende, considerar criterios farmacogenéticos al momento de prescribir estos fármacos, podría reducir significativamente el desarrollo de RAMs.

Proyecto de Salud 2015, Facultad de Medicina, Universidad de Chile (IP: Nelson Varela); Beca ANID 21160655 (D.P.)

## FG 7

EVALUACIÓN DE POLIMORFISMOS DEL GEN *CYP2D6* EN POBLACIÓN URUGUAYA

Ramírez Menza G.<sup>1</sup>, A. Della Valle<sup>2</sup>, C. Vergara<sup>2</sup>, F. Carusso<sup>2</sup>, F. Neffa<sup>2</sup>, P. Esperoni<sup>1,2</sup>. <sup>1</sup>Facultad de Química, Unidad de Genética Molecular, Universidad de la República, Uruguay; <sup>2</sup>Grupo Colaborativo Uruguayo, Hospital de las FFAA, Montevideo, Uruguay. gabrielramirez@hotmail.com

Mundialmente, el cáncer de mama es la causa más frecuente de mortalidad entre las mujeres, representando el 23% de todos los cánceres. El tamoxifeno (TMX) es el fármaco más utilizado para el tratamiento endócrino del cáncer de mama, receptor de estrógenos positivos (ER+). Sin embargo, algunas pacientes no responden bien al tratamiento y esto puede deberse en parte a diferencias en el metabolismo del TMX por variaciones en el gen *CYP2D6*. En este trabajo nos proponemos conocer el status genético de *CYP2D6* en la población uruguaya (sana y con cáncer de mama). Los individuos que presentan alelos de funcionalidad nula o disminuida podrían ser los menos beneficiados del tratamiento con TMX ya que muestran una capacidad disminuida para generar el metabolito activo. Los resultados muestran que el polimorfismo de pérdida de función \*4, tiene una frecuencia alélica de 0,197 en la población uruguaya, mientras que los polimorfismos de disminución de función \*9, \*17 y \*41, presentan una frecuencia alélica de 0,019, 0,011 y 0,107, respectivamente. En particular en pacientes con TMX la frecuencia genotípica de las homocigotas mutadas para el polimorfismo \*4 representa un 8,4%. Estas pacientes son categorizadas como metabolizadoras pobres (PM), y podrían requerir un aumento de dosis o un cambio de terapia adyuvante.

## FG 8

## TOXICIDAD POR METOTREXATO EN FASE DE CONSOLIDACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Soler Cantera A. M.<sup>1</sup>, G. Burgueño-Rodríguez<sup>1</sup>, L. D' Andrea<sup>2</sup>, N. Olano<sup>2</sup>, Y. Méndez<sup>2</sup>, N. Rodríguez-Osorio<sup>3</sup>, J.A. Da Luz Pereira<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Laboratorio de Genética Molecular Humana, Departamento de Ciencias Biológicas, Universidad de la República (UdelAR), CENUR Litoral Norte-Sede Salto, Salto, Uruguay; <sup>2</sup>Fundación Pérez Scremini, Servicio de Hemato Oncológico Pediátrico, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Montevideo, Uruguay; <sup>3</sup>Unidad de Genómica y Bioinformática, Departamento de Ciencias Biológicas, Universidad de la República (UdelAR), CENUR Litoral Norte-Sede Salto, Salto, Uruguay. jdal@fmed.edu.uy

El metotrexato (MTX), un antimetabolito de la familia de los folatos, es un agente quimioterapéutico muy eficaz en el tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA). Sin embargo, se ha visto asociado a un gran número de efectos adversos que pueden conducir a la interrupción del tratamiento. En la fase de consolidación, los pacientes reciben cuatro pulsos de MTX en medianas (2g/m<sup>2</sup>) o altas (5g/m<sup>2</sup>) dosis. Pacientes con concentraciones plasmáticas de MTX superiores a 0,4µmol/L a las 48 h son considerados eliminadores lentos. El objetivo de este trabajo fue investigar la relación entre variantes de los genes involucrados en el transporte de MTX y la toxicidad en fase de consolidación del tratamiento de LLA en pacientes pediátricos del Uruguay. Para ello, se analizaron por NGS los exones y las uniones exón-intrón de los genes *SLC19A1*, *SLCO1A2* y *SLCO1B1* en 96 pacientes. A partir de las historias clínicas, se obtuvieron las concentraciones plasmáticas de MTX a las 48 h para los cuatro pulsos de la fase de consolidación. Se encontraron un total de 26 variantes en el gen *SLC19A1*, 58 en el gen *SLCO1A2* y 17 en el gen *SLCO1B1*. Los resultados obtenidos muestran una relación entre el rs11045819 del gen *SLCO1B1* y los niveles plasmáticos de MTX a las 48 h en el segundo y cuarto pulso. Adicionalmente, el rs2306283 del mismo gen mostró una asociación con los niveles plasmáticos de MTX en el segundo pulso, tanto en la muestra total como en aquellos que recibieron altas dosis de MTX.

ANII - Proyecto María Viñas Modalidad II:  
FMV\_3\_2018\_14,8458