

FG

FARMACOGENÉTICA

PHARMACOGENETICS

FG 1

VARIABILIDAD FARMACOGENÉTICA EN POBLACIONES MESTIZAS DE SALTA Y JUJUY

Figueroa M.I.¹, L.D. Andrade¹, H.J. Dopazo², N. Trigo³, L. Cerpa⁴, L. Quiñones⁴, D. Flores³, M. Arroyo⁵, E. Salim⁵, P. Zago⁵, J.E. Dipierri^{1,3}. ¹Instituto de Ecorregiones Andinas INECON UNJU CONICET, Jujuy, Argentina; ²Instituto de Ecología, Genética y Evolución de Buenos Aires – UBA, CABA, Argentina; ³Unidad de Genética Médica, Hospital Materno Infantil de Jujuy, Jujuy, Argentina; ⁴Departamento de Ciencias Farmacéuticas y Tecnología, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, Santiago, Chile; ⁵Unidad de Conocimiento Traslacional Hospitalaria (UCTH) Hospital Público Materno Infantil de Salta, Salta, Argentina. E-mail: fmarce753@gmail.com

Las poblaciones latinoamericanas se encuentran subrepresentadas en los estudios genómicos de respuesta a fármacos. Se compararon las frecuencias de variantes farmacogenéticas de la población jujeña-salteña con las de poblaciones parentales originarias, europeas y africanas. Participaron de este estudio 139 sujetos no relacionados, reclutados para estudios diagnósticos mediante secuenciación de exoma completo con CI firmado. Se obtuvo una lista de 55 marcadores accionables según las Guías CPIC registrados en PharmGKB. Se realizaron pruebas de comparación de proporciones χ^2 con corrección Benjamini-Hochberg para los contrastes entre las frecuencias observadas de cada SNP entre la población jujeña-salteña y las observadas para la población mundial y las diferentes poblaciones americanas (Perú, Colombia, México y Puerto Rico) presentes en el proyecto 1000 genomas. Se estableció un nivel de acumulación de diferencias en relación con las poblaciones americanas. Dicho indicador oscila entre 0 y 6 (difiere estadísticamente de todas). Se observó diferenciación completa en 13 SNPs, dos de los cuales se presentaron en una frecuencia elevada: rs2242480 (0,453) y rs1048943 (0,536). Estos SNPs se encuentran en genes que codifican miembros de la superfamilia de hemoproteínas citocromo P450 y se encuentra relacionados farmacológicamente con la dosis, metabolismo y eficacia de drogas inductoras de analgesia, inmunosupresoras y oncológicas, respectivamente. Estas diferencias genéticas pueden tener implicaciones clínicas en la eficacia de los medicamentos utilizados en estas poblaciones.

FG 2

PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE: IMPLICANCIAS DE LAS VARIANTES DEL TRANSPORTADOR ABCG2

Yun S.L.¹, T. Santillán¹, V.A. Melito^{1,2}, P.A. Pagnotta^{3,2}, L.S. Varela¹, V.E. Parera¹, A.M. Buzaleh^{1,2}, J.R. Zuccoli¹. ¹Centro de Investigaciones sobre Porfirinas y Porfirias (CIPYP) – UBA-CONICET, CABA, Argentina; ²Departamento de Química Biológica, FCEN, UBA, CABA, Argentina; ³Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME), CABA, Argentina. E-mail: vivi.melito3@gmail.com

La Porfiria Aguda Intermitente (PAI) se debe a una deficiencia hereditaria en la Porfobilinógeno deaminasa (PBG-D); ésta no es suficiente para su manifestación que se produce por varios factores, incluidos fármacos terapéuticos. Las variantes NM_004827.3:c.34G>A y NM_004827.3:c.421C>A del transportador ABCG2 alteran la biodisponibilidad de drogas y hemo. El objetivo fue evaluar su rol en el desencadenamiento de PAI en tres grupos (n=40/grupo): Control, pacientes Sintomáticos (PAI-S) y Latentes (PAI-L). Se genotipificó c.421C>A por PCR-RFLP y c.34G>A por secuenciación directa. La frecuencia de c.34G>A en heterocigosis (GA) fue menor en PAI-S y PAI-L (25%; $p<0,05$) vs. Control (40%); en homocigosis (AA) sólo se halló en grupos PAI. El genotipo CA en la variante c.421C>A presentó mayor frecuencia en PAI-S (20%; $p<0,05$) y PAI-L (13,05%; ns) vs. Control (7,5%); AA fue nulo en todos los grupos. La frecuencia del alelo A en c.34G>A fue mayor en grupos PAI, diferencia no significativa vs. Control. En el análisis del haplotipo (c.34G>A/c.421C>A) GC fue más frecuente seguido por AC, sin variación entre cohortes; GA fue 2,5 veces más frecuente en pacientes PAI. Si bien los resultados fueron similares entre PAI-L y PAI-S, es relevante considerar que la condición latente puede cambiar a sintomática, hecho en el que podría influir haplotipos de genes involucrados en el transporte de xenobióticos. La diferente distribución de genotipos de c.34G>A entre grupos PAI y Control implicaría alteración en el transporte de fármacos, sustratos de ABCG2, que desencadenarían la PAI junto con otros factores.

FG 3

ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO EXPLORATORIO SOBRE EL ROL DE VARIANTES EN EL GEN *NR1I2* EN LA MANIFESTACIÓN DE LA PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE

Pagnotta P.A.^{1,2}, J. Zuccoli³, V. Melito^{1,3}, V. Parera³, A.M. Buzaleh^{1,3}. ¹Departamento de Química Biológica, FCEN, UBA, CABA, Argentina; ²Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME), CABA, Argentina; ³Centro de Investigaciones sobre Porfirinas y Porfirias (CIPYP), CABA, Argentina. E-mail: priscila.pagnotta@gmail.com

En la Porfiria Aguda Intermitente (PAI) la mutación en la Porfobilinógeno deaminasa no es suficiente para su manifestación. De forma experimental y bioinformática se observó que variantes de *ABCB1* contribuirían a su desencadenamiento. El objetivo fue evaluar *in silico* la influencia de variantes en *NR1I2*, gen que codifica para el receptor PXR, regulador de la expresión de *ABCB1*, en la manifestación de la PAI en relación con drogas porfirinogénicas. Se consideraron cuatro SNVs de *NR1I2* (rs12721613, rs2472677, rs12721607 y rs12721608) y las bases de datos: gnomAD, PharmGKB, Gen Expression Omnibus, UniProt y GenBank. Las frecuencias alélicas variaron según las regiones geográficas y las etnias, reforzando la importancia del abordaje local con el grupo Control. El alelo T de rs2472677 se asoció a un fenotipo de toxicidad y a un metabolismo y eficacia diferencial para drogas contraindicadas en PAI (Efavirenz, Isoniazida y Rifampicina). Considerando modelos para inferir toxicidad hepática, Rifampicina indujo subexpresión de *ABCB1* y ocho genes *CYP*, entre ellos *CYP3A4*, en cultivo primario de hepatocitos humanos (GSE139896); Isoniazida causó expresión diferencial de 11 genes *ABC* (27,3% subexpresados) y 18 genes *CYP* (61,1% subexpresados) en una línea celular humana de cáncer hepático (GSE168473). Estos fármacos alteran entonces la expresión génica del sistema metabolizante y transportador de drogas. Es de interés explorar en individuos PAI variantes de *NR1I2* para evaluar su rol como posible eslabón en la cascada de eventos asociados a la manifestación de la PAI mediada por fármacos.

FG 4

VARIANTES EN GENES REGULADORES DE APOPTOSIS Y SU RELACIÓN CON LA RESPUESTA TERAPÉUTICA EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Anadon R.¹, C. Iglesias¹, V. Mercado Guzmán¹, B. Fontecha¹, B. Moiraghi², R. Bengió³, I. Larripa⁴, A. Fundia¹. ¹Laboratorio de Farmacogenómica, IMEX, CONICET-Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina; ²Servicio de Hematología, Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina; ³División Clínica Hematológica, IHEMA, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina; ⁴Laboratorio de Genética Hematológica, IMEX, CONICET-Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina. E-mail: arielafundia@gmail.com

El éxito del tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica (LMC) con Inhibidores de Tirosina Kinasas (ITKs) se basa en la inducción de apoptosis de las células *BCR-ABL1+*. Las variantes de nucleótido único (SNVs) en genes que regulan la apoptosis, tales como *FAS* y *p21* se han asociado a cáncer. Sin embargo, en LMC los hallazgos son contradictorios. El objetivo fue determinar la asociación individual y combinada de las SNVs en los genes *Fas* (rs1800682A>G) y *p21* (rs1801270C>A y rs1059234C>T) con la eficacia de los ITKs y la evolución clínica. Se estudiaron 200 pacientes (100 mujeres; edad mediana: 47 años; rango: 18-85 años) mediante PCR-RFLP y alelo específica. Se empleó el test de Fisher, método de Kaplan-Meier y el test de Log Rank, con significación de $p < 0,05$. Las frecuencias de los alelos alternativos fueron: rs1800682-G (0,54), rs1801270-A (0,24) y rs1059234-T (0,25), siendo similares a las reportadas en otras poblaciones. El análisis combinatorio reveló mayor frecuencia del haplotipo *p21* C-C (0,7) y de los siguientes genotipos combinados rs1800682 AG - rs1801270 CC - rs1059234 CC (0,27). Los portadores de genotipo homocigota para el alelo alternativo rs1801270 AA se asociaron con bajo riesgo de falla terapéutica (OR: 0,09; IC95%: 0,01-0,86, $p=0,013$) según el modelo recesivo (CC+CA vs. AA). El análisis de las curvas de supervivencia en función de los genotipos no reveló diferencias significativas. Estos hallazgos sugieren que la respuesta a los ITKs puede ser influenciada por rs1801270 posiblemente debido a que esta variante afecta la expresión y la actividad de la proteína *p21*.

FG 5

INFLUENCIA GENÉTICA DE VARIANTES EN EL GEN *OPRK1* EN LA ANALGESIA DEL DOLOR AGUDO CON TRAMADOL

Fontecha M.B.¹, C. Iglesias¹, M. Abelleiro¹, M.D.R. Anadón¹, E. Fontanini¹, M. Sivanto^{2,3}, C. De Brasi⁴, A. Fundici¹. ¹Instituto de Medicina Experimental (IMEX), CONICET-Academia Nacional de Medicina (ANM), Buenos Aires, Argentina; ²Centro Privado de Cirugía y Coloproctología, CABA, Argentina; ³Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento (IADT), CABA, Argentina; ⁴Instituto de Investigaciones Hematológicas Mariano R Castex (IIHEMA), ANM, Buenos Aires, Argentina. E-mail: mbfontecha@gmail.com

El dolor agudo (DA) surge por un traumatismo tisular o procesos inflamatorios y tiene riesgo a evolucionar en dolor crónico. La variabilidad en la analgesia opioide y los efectos adversos se pueden asociar a variantes del gen *OPRK1* (receptor opioide $\kappa 1$) que afectan la percepción y la analgesia del dolor. El objetivo fue evaluar el impacto de *OPRK1* rs3808627C>T y rs6985606T>C en la respuesta analgésica de pacientes argentinos con DA. Las variantes se estudiaron en 122 pacientes tratados con tramadol (30 mujeres; edad mediana: 46 años; rango: 19-87 años) por PCR alelo-específica. Las frecuencias de los alelos menores fueron 19,3% para rs3808627 y 45,5% para rs6985606 mostrando diferencias con las reportadas en poblaciones americanas y africanas ($p < 0,02$). Se evaluó el grado de dolor (leve, moderado y severo) antes del tratamiento y al primer control. El rs6985606 se asoció con el riesgo a sufrir dolor moderado en movimiento al control según el modelo aditivo (OR=2,94; IC:1,03-8,4; $p=0,03$). La distribución de genotipos rs3808627 en función del grado de dolor en movimiento al control mostró diferencias entre dolor leve y moderado ($p < 0,0001$) y del severo ($p=0,014$). Para evaluar la respuesta al opioide se agruparon los pacientes con dolor moderado y severo. La variante rs3808627 se asoció con bajo riesgo de dolor moderado/severo en movimiento respecto del leve según el modelo dominante (OR=0,16; IC:0,04-0,56; $p=0,003$). Estos resultados sugieren que estas variantes modulan la respuesta analgésica con tramadol, probablemente regulando la expresión del receptor opioide.