

FG

FARMACOGENÉTICA

PHARMACOGENETICS

FG 1

LA FLUOXETINA MODIFICA LA GEOTAXIS NEGATIVA PERO NO INCIDE EN LA SOBREVIVENCIA DE *Drosophila melanogaster* CANTON-S Y OREGON R(R)-FLARE

Cortés-Rojas F.L., M.E. Heres-Pulido¹, I. Sánchez Díaz², M.D.J.L. Castañeda-Partida^{1,3}, J.L. Ordoñez-Librado⁴. ¹Toxicología Genética, Biología, Facultad de Estudios Superiores (FES) Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México; ²Laboratorio #17 Neurogenética del Comportamiento, Departamento de Genética del Desarrollo y Fisiología Molecular, Instituto de Biotecnología, UNAM, México; ³Matemáticas, Biología, FES Iztacala, UNAM, México; ⁴Laboratorio de Neuromorfología, UIICSE, FES Iztacala, UNAM, México. lucero1878cortes@gmail.com

Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) son una opción farmacológica vigente para tratar algunos trastornos neurológicos. El ISRS clorhidrato de fluoxetina (Flx) es metabolizado por el complejo enzimático CYP450; se ha demostrado que los cambios en los niveles de serotonina y la administración temprana de Flx afectan la actividad locomotora de *Drosophila melanogaster*. Por ello se investigó si las diferencias en los niveles de actividad de los Cyp450s tienen efecto en la geotaxis negativa (GN) y sobrevivencia de *D. melanogaster* de la cepa silvestre Canton S (Cyp450s basales) o cepa mutante Oregon R(R)-flare (Cyp450s altos), tratadas con Flx (15 μ M) o con agua milliQ (control W). A machos adultos tratados con Flx o control W, durante tres días después de emerger, se les evaluó GN a los seis y a los 28 días; la Flx disminuyó la GN y el efecto negativo fue mayor en Canton S que en Oregon R(R)-flare. La sobrevivencia se estudió tratando crónicamente machos de ambas cepas con Flx o control W. La Flx no influyó en la sobrevivencia. Sin embargo, tanto en Flx y control W, Canton S mostró mayor sobrevivencia que Oregon R(R)-flare, de acuerdo al estimador de Kaplan-Meier. Se confirmó que el tratamiento temprano con Flx interfiere con la actividad motora (GN) y hubo diferencias entre las cepas que expresan diferentes niveles de Cyp450s. El tratamiento crónico con Flx no tuvo efecto en la sobrevivencia, pero ésta no fue igual entre las cepas.

Financiamiento: DIP FESI UNAM #911

FG 2

CL₅₀ Y GEOTAXIS NEGATIVA EN LAS CEPAS FLARE Y CANTON-S DE *Drosophila melanogaster* EXPUESTAS A SERTRALINA

Delgadillo Manrique A.I.¹, L. Castañeda Partida¹, A. Durán Díaz², L.F. Santos Cruz¹, I.E. Dueñas García¹, M.E. Heres Pulido¹. ¹Biología, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM); ²Área de Bioestadística, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM, México. isaacmanrique1@gmail.com

La depresión es un problema de salud pública que afecta a 280 millones de personas en el mundo, con una prevalencia estimada del 5% en adultos. El uso de la sertralina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), como tratamiento de la depresión ha demostrado obtener resultados positivos reduciendo los síntomas del trastorno y generando una mejora en la calidad de vida de las personas. Sin embargo, existe evidencia que indica diversos tipos de daño ocasionados por su uso. Por ello, se evaluó el efecto de la sertralina en el modelo *Drosophila melanogaster* debido a sus múltiples ventajas *in vivo*. Se determinó la concentración letal media (CL₅₀) de la sertralina en larvas de tercer estadio (72 h) de las cepas flare y Canton-S, tres réplicas por tratamiento (sertralina, DMSO, agua MilliQ como control) en tres experimentos independientes. Posteriormente, se realizó el ensayo de geotaxis negativa (respuesta motriz inducida) en machos y hembras de ambas cepas expuestas 48 h a la concentración subtóxica (CL₃₀). Con base en el análisis de varianza factorial, se encontraron diferencias significativas ($p < 0,05$), entre las cepas y sexos, debido a que los valores de escalada en las hembras fueron menores en comparación a los machos, además de que la mortalidad en las hembras fue mayor. Así mismo, la cepa flare mostró un índice elevado de mortalidad y una menor distancia recorrida en la prueba de geotaxis negativa en comparación de Canton-S, mostrando una relación entre cepas y los tratamientos.

Financiamiento: División de Investigación y Posgrado, FES Iztacala, UNAM

FG 3

DETERMINACIÓN DE CL₅₀ Y GEOTAXIS NEGATIVA DE LA SERTRALINA EN LAS CEPAS OREGON-R(R)-FLARE Y CANTON-S DE *Drosophila melanogaster*

Soto López E.¹, L. Castañeda Partida¹, A. Durán Díaz², L.F. Santos Cruz¹, I.E. Dueñas García¹, M.E. Heres Pulido¹. ¹Biología, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM); ²Área de Bioestadística, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM, México. 313351754@gmail.com

Desde la pandemia, en el año 2020, los índices de trastornos depresivos y ansiosos aumentaron. Se estima que 280 millones de personas en el mundo padecen trastornos asociados a depresión, un importante problema de salud pública. Entre los fármacos más utilizados para tratar estas afectaciones está la sertralina, del grupo de los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS). Sin embargo, varias investigaciones han reportado efectos adversos sobre su uso, como toxicidad, genotoxicidad e interacciones farmacológicas, como efectos inhibitorios de los citocromos P450 (CYP450). Para aportar al estudio y efectos de la sertralina se obtuvo la concentración letal media (CL₅₀) en la cepa Canton-S (niveles basales de Cyp450) y la cepa mutante Oregon-R(R)-flare (altos niveles de CypP450) de *Drosophila melanogaster*, exponiendo larvas de tercer estadio (72 h) a diferentes concentraciones y agua MilliQ como control (tres réplicas por tratamiento, tres experimentos independientes). Posteriormente, para determinar la inducción de un efecto motriz mediante el ensayo de geotaxis negativa, se expusieron hembras y machos adultos de ambas cepas a una concentración subtóxica (CL₃₀=0,0098 g) por 48 h (tres experimentos independientes, cinco réplicas por tratamiento: sertralina, DMSO, agua milliQ como control negativo). El análisis de varianza multifactorial mostró que existió una diferencia significativa ($p < 0,05$) entre las cepas y los sexos respecto a los tratamientos, sobre todo en los niveles de escalada de hembras Oregon-R(R)-flare y machos Canton-S. Los resultados sugieren que puede existir una relación entre hembras y machos, y la expresión de los CypP450 en respuesta a la sertralina.

Financiamiento: División de Investigación y Posgrado, FES Iztacala, UNAM

FG 4

PRUEBAS DE GEOTAXIS NEGATIVA EN ADULTOS DE *Drosophila melanogaster* CEPA OREGON-FLARE EXPUESTOS A EXTRACTO LIOFILIZADO DE *Piper auritum*

Muñoz Rodríguez V.A.¹, L. Castañeda Partida¹, A. Durán Díaz², E. López Villafranco¹, G. Ávila Acevedo¹, L.B. Hernández Portilla¹, A. García Bores¹, L. Oseguera Pérez¹, L.F. Santos Cruz¹, I.E. Dueñas García¹, M.E. Heres Pulido¹. ¹Biología, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM); ²Área de Bioestadística, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM, México. victuam@gmail.com

La depresión es un trastorno mental que implica un estado de ánimo deprimido, pérdida del placer o interés por largos periodos de tiempo. La falta de acceso a un diagnóstico y tratamiento oportunos es un desafío a nivel mundial, por lo que las plantas medicinales constituyen tratamientos alternativos populares. El género *Piper* presenta numerosas actividades farmacológicas, entre ellas, la antidepresiva. La especie *Piper auritum*, llamada “hierba santa” en México, se emplea tradicionalmente para tratar diversos padecimientos. Se evaluó el efecto del extracto liofilizado de hojas secas pulverizadas de *Piper auritum* (20, 40, 60, 80 y 100% m/v) en la prueba de geotaxis negativa en machos y hembras adultos de *Drosophila melanogaster* cepa Oregon-flare OR(R) (con expresión elevada de los CypP450s), expuestos desde el tercer estadio larval (72 ± 4 h), y se analizó la composición mediante HPLC. Se expusieron 20 larvas por tubo (tres réplicas/tratamiento, agua Milli-Q como testigo control) en tres experimentos independientes. Se registraron los sobrevivientes por experimento, se separaron en machos y hembras, y se realizaron las pruebas de geotaxis negativa capturando en video la distancia (cm) escalada en cinco segundos. El ANOVA multifactorial mostró diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$) en la distancia escalada entre los sexos ($p = 0,0005$, $< 0,05$), pero no entre los tratamientos ($p = 0,055$, $> 0,05$) ni interacción entre sexo y tratamiento ($p = 0,429$, $> 0,05$). El HPLC mostró varios isómeros de flavonoides que pueden inhibir los CypP450s y podrían influir diferencialmente en la actividad de las moscas.

Financiamiento: División de Investigación y Posgrado, FES Iztacala, UNAM

FG 5

EVALUACIÓN DE GEOTAXIS NEGATIVA EN ADULTOS DE *Drosophila melanogaster* CEPA FLARE (*FLR3*) EXPUESTOS A EXTRACTO LIOFILIZADO DE *Piper auritum*

Martínez Tentle J¹, L. Castañeda-Partida¹, A. Durán Díaz², E. López-Villafranco³, G. Ávila-Acevedo⁴, L. Oseguera-Pérez⁵, L.B. Hernández-Portilla⁶, A. García-Bores⁴, L.F. Santos-Cruz¹, I. Dueñas-García¹, M.E. Heres-Pulido¹. Laboratorio de Genética Toxicológica, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México; ²Área de Bioestadística, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM; ³Herbario IZTA, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM; ⁴Laboratorio de Fitoquímica, UBIPRO, Facultad de Estudios Profesionales Iztacala, UNAM; ⁵Grupo de investigación en limnología tropical, UIICSE, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM; ⁶Laboratorio de Biogeoquímica, UBIPRO, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM, Tlanepantla, México. quirros@gmail.com

La depresión es un problema de salud pública que afecta alrededor de 280 millones de personas en el mundo. Un desafío global es el acceso a tratamientos oportunos, porque en países subdesarrollados más del 80% de la población carece de recursos para tratar la enfermedad. Así, las plantas medicinales se consideran una alternativa importante. En México, la hierba santa (*Piper auritum*) se usa para diversos padecimientos, incluyendo la depresión. *Drosophila melanogaster* presenta geotaxis negativa, que es la rapidez para trepar verticalmente como respuesta innata de escape. En este estudio se evaluó la geotaxis negativa en adultos de *Drosophila melanogaster* cepa flare (*flr3*) expuestos desde el tercer estadio larval (72 h) al extracto liofilizado de *Piper auritum* preparado a partir de infusión de hojas secas pulverizadas y se analizó su composición mediante HPLC. Grupos de 20 larvas se expusieron en tubos con 0,5 g de DIM y 2 ml del extracto (20, 40, 60, 80 y 100%) o agua MiliQ en tres tubos-réplicas/tratamiento y tres experimentos independientes. Las moscas adultas sobrevivientes se separaron por sexo y tratamiento y 24 h después se utilizaron en las pruebas de geotaxis negativa, registrándose (video) la distancia vertical (cm) alcanzada en cinco segundos. El ANOVA multifactorial no reveló diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$) en la prueba de geotaxis negativa entre las moscas expuestas al extracto y el grupo control, ni entre machos y hembras adultos de la cepa flare (*flr3*) de *D. melanogaster*. El HPLC mostró presencia de flavonoides que pueden inhibir citocromos P450, de expresión regulada en flare.

FG 6

LA BILIRRUBINA, UN POTENTE Y PERSISTENTE INHIBIDOR DE DAÑO GENÉTICO *PER SE* EN *Drosophila melanogaster*

Cruces Martínez M.P.¹, E.R. Jiménez Vega¹, A.E. Piementel Peñaloza¹. Biología, Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, México. jue_357@hotmail.com

Se ha demostrado la actividad antimutagénica y radioprotectora, así como la persistencia, de algunas porfirinas con características estructurales específicas, tales como el anillo tetrapirrólico cerrado quelado de la clorofilina (SCC) o no quelado de la protoporfirina IX (PPIX) y abierto como el de la bilirrubina (BRB). El objetivo de esta investigación fue evaluar la capacidad antioxidante e inhibidora del daño genético de la bilirrubina (BRB) y comparar esta acción con los tetrapirroles mencionados. Para ello, se utilizó el ensayo SMART en el ala y métodos de detección de actividad enzimática antioxidante de SOD, CAT y GSH-Px en *D. melanogaster*. Para tal efecto se pretrataron larvas de segundo estadio descendientes de la cruce de las cepas: *mwh*+/+ *mwh* con *flr3*/TM3, Ser con BRB durante 24 h, después, se irradiaron alícuotas con rayos gamma a 0, 24, 48 o 72 h después del pretratamiento. Para la actividad antioxidante, se pretrataron larvas de la cepa Canton-S con BRB durante 2 h y luego fueron irradiadas y homogeneizadas. Los resultados revelaron que los tratamientos de BRB+rayos gamma redujeron hasta 56% el daño genético respecto al tratamiento de rayos gamma, y que este efecto persistió hasta 72 h después del pretratamiento. Los resultados de la actividad antioxidante indicaron que la BRB provocó cambios en la actividad tipo SOD comparado con los controles. La comparación de la persistencia, capacidad inhibidora y antioxidante de la BRB con respecto a las obtenidas en estudios previos para SCC y PPIX, sugiere que la BRB es un antioxidante *per se*, con un gran potencial radioprotector.

Financiamiento: Beca postdoctoral (No.CAT2021-0059) de COMECyT, Estado de México

FG 7

VARIANTES ALÉLICAS DEL GEN *ATIC* Y RESPUESTA TERAPÉUTICA A METOTREXATO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Gallardo Moya S.G.¹, L. Gonzalez Lopez², A. Villagomez Vega³, C.M. Iglesias Palomares¹, N.A. Rodríguez Jimenez², S.E. Totsuka Sutto², A.M. Saldaña Cruz². ¹Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara (UdeG), México; ²Fisiología, Instituto de Terapéutica Experimental y Clínica, CUCS, UdeG, México; ³Departamento de Ciencias Biomédicas, Centro Universitario de Tonalá, UdeG, México. sergio.gallardo@alumnos.udg.mx

En pacientes con artritis reumatoide (AR), se reporta una falla terapéutica a metotrexato (MTX) del 52%. La variabilidad de la respuesta terapéutica del MTX se ve afectada por diversos factores clínicos, ambientales y genéticos, como los polimorfismos rs2372536, rs4673990 y rs4673993 del gen *ATIC*, implicados en el mecanismo de acción del MTX. El objetivo de este trabajo fue evaluar la asociación de los polimorfismos rs2372536, rs4673990 y rs4673993 del gen *ATIC* con la falla terapéutica a MTX en AR. Casos y controles. Se incluyeron 260 pacientes con AR, tratados con MTX durante al menos tres meses. La actividad de la enfermedad se evaluó mediante DAS28-VSG. Se clasificaron dos grupos: A) AR con respuesta terapéutica (DAS28-VSG <3,2) y B) AR sin respuesta terapéutica (DAS28-VSG ≥ 3,2). La genotipificación se realizó por qPCR. Se determinó el riesgo que confieren los genotipos mediante Odds Ratio (IC 95%). Se consideró una significancia estadística $p \leq 0,05$. Las frecuencias genotípicas y la comparación entre grupos fueron: rs2372536: CC 34%, CG 48% y CC 18% ($p=0,56$); rs4673990: GG 33%, AG 49% y AA 18% ($p=0,41$); rs4673993: CC 42%, TC 47% y TT 11% ($p=0,45$). Las frecuencias alélicas del rs4673993 mostraron diferencias significativas C 65% y T 35% ($p < 0,05$). Se realizaron modelos recesivos y dominantes sin encontrar algún riesgo en la respuesta a MTX. No se observó asociación entre los polimorfismos rs2372536, rs4673990 y rs4673993 del gen *ATIC* y la repuesta terapéutica de MTX en AR.

Financiamiento: Fondo para Proyectos de Impulso a la Investigación (PIN 2021-II) del Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara.

FG 8

PHARMACOGENETIC EVALUATION OF BREAST CANCER PATIENTS UNDERGOING CHEMOTHERAPY TREATMENT

Ortiz-Lopez R.¹, S.K. Santuario-Facio², D. Aguilar Y Mendez², A. Varela-Varela³, P. Ruiz-Florez³, B.D. Zamora-Camacho⁴, A. Serrano⁵, C.M. Villarreal-Garza⁵, M. Miaja-Avila⁵. ¹Escuela de Medicina, Institute for Obesity Research, Tecnológico de Monterrey, México; ²TecSalud, Tecnológico de Monterrey, México; ³Facultad de Medicina Unidad Torreón, Centro de Investigación Biomédica, Universidad Autónoma de Coahuila, México; ⁴CIDICS, Universidad Autónoma de Nuevo León, México; ⁵Centro de Mama, TecSalud, Tecnológico de Monterrey, México; ⁶Psicología, Escuela de Medicina, Campus Guadalajara, Tecnológico de Monterrey, México. rortizl@tec.mx

The objective was to evaluate by NGS (Next Generation Sequencing) a set of PGXs genes in Mexican women with breast cancer (BC) undergoing chemotherapy treatment. DNA from 96 patients with diagnosis of BC was obtained. Libraries were prepared using the Illumina AmpliSeq Library PLUS and AmpliSeq kits using a custom panel of 40 gene previously related to ADME of cancer drugs and were sequenced using MiSeq v2 Reagent kit 300 cycles pair end and MiSeq Reagent Micro Kit v2. Results were obtained in 80/96 samples analyzed, in which we found 96 SNPs, three insertions and two deletions contained in 25/40 genes. The average number of variants per patient was 6.7 (SD=23.78). Of these variants, six were found with greater frequency: rs2032582 (82.5%, 66/80), and rs1045642 (78.76%, 63/80) in *ABCB1*, rs4244285 (26.25%, 21/80) in *CYP2C19*, rs1065852 (30%, 24/80) in *CYP2D6*, rs1695 (75%, 60/80) in *GSTP1*, and rs2011425 (16.25%, 13/80) in *UGT1A4*. Allelic differences were found between our patients and other BC studies in the LATAM population in the variants rs2032582 (C=0.625 vs. C=0.5507, $p=0.0026$, OR= 1.7, 95% CI= 1.209 to 2.420), rs4244285 (A=0.1375 vs. A=0.5507, $p < 0.0001$, OR= 9.09, 95% CI= 5.044 to 16.71) and rs1695 (G=0.4875 vs G=0.5199, $p=0.0055$, OR= 1.715, 95% CI= 1.182 to 2.504). The allelic frequencies of variants in *ABCB1* (rs2032582), *CYP2C19* (rs4244285) and *GSTP1* (rs1695), were different from those reported in other LATAM populations. These variants are associated with the metabolism of taxanes, anthracyclines and docetaxel respectively which may underline differences in treatment response and/or adverse effects.

Funding: CONACYT, Atención a Problemas Nacionales 2016-01-4496; FONCYT

FG 9

ANÁLISIS *IN SILICO* DEL POSIBLE IMPACTO FUNCIONAL DE LAS VARIANTES DEL GEN *CYP3A4* RELACIONADAS A DIABETES MELLITUS GESTACIONAL Y/O PREECLAMPSIA

Ramos Ortiz B.G.¹, M.M.D.J. Romero Prado², L. Melendez Aranda³. ¹Biología, Facultad de Sistemas Biológicos e Innovación Tecnológica, Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca, México; ²Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, México; ³Centro de Investigación en Dinámica Celular, Universidad Autónoma de Estado de Morelos, México. bramos.alu@uabjo.mx

La diabetes mellitus gestacional y la preeclampsia son complicaciones comunes en el embarazo, de etiología multifactorial. Existe una brecha en la comprensión de la función del complejo enzimático CYP450 y sus variantes genéticas, destacando la importancia de investigaciones *in silico* para estudiar su fenotipo metabolizador. Se analizaron 27 variantes de *CYP3A4* usando las herramientas SIFT, PolyPhen2 y su modelado por Swiss-model para evaluar su posible impacto funcional y en la estructura secundaria y terciaria. De las 27 variantes con mutaciones de sentido equivocado, 11 fueron identificadas con efectos biológicos adversos y clasificadas como dañinas *CYP3A4**3, *5, *7, *8, *11, *13, *17, *21, *31, *32 y *37; por otro lado, se catalogaron como benignas las variantes *CYP3A4**9, *15, *24 y *29. Estos hallazgos coinciden con la literatura, donde se observa que el 85,18% de las variantes presentan metabolismo intermedio, mientras que sólo la variante *CYP3A4**24, que representa el 3,70%, presenta metabolismo normal. Resultó interesante que cuatro variantes (*CYP3A4**6, *20, *26, y *30) también generan proteínas truncadas, con diversas consecuencias por la reducción en la cantidad de aminoácidos y cambios estructurales en hélices alfa, láminas beta, y bucles. Este tipo de estudios *in silico* nos permite predecir la estructura tridimensional que la proteína truncada podría adoptar, lo que es crucial para entender cómo afecta su conformación, estabilidad e interacción con otras moléculas. Estas modificaciones estructurales en la estructura secundaria de las variantes podrían afectar críticamente la estabilidad, el plegamiento y la función biológica de las proteínas, con posibles repercusiones significativas en sus roles metabólicos y terapéuticos.

FG 10

ANÁLISIS DE GENOMAS COMPLETOS REVELA VARIANTES NUEVAS EN GENES DE RESPUESTA A METFORMINA EN PACIENTES DIABÉTICOS PERUANOS

Salazar A.^{1,2}, O. Acosta Conchucos^{1,2}, R. Cortez³, E. Arbañil⁴, D. Obispo², M.L. Guevara², R. Fujita². ¹Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú; ²Centro de Genética y Biología Molecular, Facultad de Medicina Humana, Universidad de San Martín de Porres, Perú; ³Ghent University, Belgium; ⁴Servicio de Endocrinología, Hospital Nacional 2 de Mayo, Lima, Perú. asalazarel@usmp.pe

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es un trastorno metabólico caracterizado por la presencia de hiperglucemia, siendo la metformina el fármaco de primera línea para el tratamiento. Sin embargo, existe variabilidad individual en la respuesta farmacológica, influenciada por factores genéticos. El objetivo fue evaluar por secuenciación de próxima generación (NGS) la presencia de variantes de respuesta a metformina en pacientes peruanos con DMT2. Se aisló el ADN genómico de cinco pacientes diabéticos en tratamiento con metformina, se secuenciaron los genomas completos con tecnología Illumina y se evaluaron por análisis bioinformático. Se encontraron variantes tipo SNPs e indels, 64 conocidas y 208 nuevas en genes de respuesta a metformina, destacándose las variantes nuevas de una sola base en regiones exónicas (cambio de sentido, terminación prematura) e intrónicas (sitios aceptor/donante de *splicing*) de los genes *SLC22A1*, *SLC22A2*, *SLC22A3*, *SLC47A1*, *SLC47A2*, *SLC29A4*, *ATM*, *SLC2A2*, *CPA6*, *STAT3*, *STK11* y *PRKAG2*. Son de mayor impacto la terminación prematura (c.6575C>A; p.Ser2192*), el cambio de sentido no sinónimo (c.809T>G; p.Leu270Arg) y el aceptor de *splicing* (c.238-1G>T) en los genes *ATM*, *OCT1* y *SLC47A1*, respectivamente. En conclusión, el análisis de genomas completos permitió detectar variantes conocidas y principalmente nuevas en genes de respuesta a metformina en pacientes peruanos con DMT2, aportando a la farmacogenómica de esta enfermedad altamente prevalente en la población peruana, caracterizada por su alto componente amerindio.

Financiamiento: Universidad de San Martín de Porres, Lima, Perú; Universidad Mayor de San Marcos, Lima, Perú

FG 11

IDENTIFICACIÓN DE MARCADORES FARMACOGENÉTICOS PREDICTORES DE LA RESPUESTA A SERTRALINA EN PACIENTES CON TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR DE DURANGO

Gonzalez Silva A.K.¹, M. Aguilar Durán¹, C. Galaviz Hernández², M. Sosa Macías². ¹IC-Durango, Universidad Juárez del Estado de Durango, México; ²CIIDIR-Durango, Instituto Politécnico Nacional, México. andy.karime1258@gmail.com

La sertralina (SER) es una de las opciones de primera línea para tratar el trastorno depresivo mayor, actúa bloqueando los transportadores de serotonina en las terminales presinápticas, es metabolizada por diferentes enzimas del Citocromo P450 (CYP); se estima que una gran proporción de pacientes no responden al tratamiento con SER, presentan reacciones adversas o no mejora su estado en las dosis estándar. Un factor importante de estas diferencias son las variaciones nucleotídicas (VN) en los genes que influyen en la farmacocinética de SER (*CYP2C19* y *CYP2B6*) como en su farmacodinamia (*SLC6A4* y *HTR2A*), asociados con su eficacia y seguridad. El objetivo de este trabajo fue identificar marcadores farmacogenéticos predictores de la respuesta clínica a sertralina en pacientes con trastorno depresivo mayor. Se evaluaron pacientes en monoterapia con SER que según su respuesta se dividieron en casos (sin respuesta al tratamiento y/o con reacciones adversas) y controles (con respuesta al tratamiento y sin reacciones adversas). Se identificaron las VN en los genes de estudio (genotipo) mediante PCR en tiempo real y punto final. Las frecuencias genotípicas y alélicas más altas de las VN *CYP2B6**6, *CYP2C19**2, *CYP2C19**17, rs6313 fueron: genotipo TT y alelo T para casos y controles, genotipo GG en ambos grupos y alelo G silvestre, genotipo CC en para ambos y alelo C silvestre y, por último, para los controles el genotipo TT y alelo T silvestre y para los casos el genotipo TC y alelo C mutado, respectivamente.

Financiamiento: COCYTED

FG 12

ASSOCIATION STUDY OF *CYP2C9* AND *CYP2C19* VARIANTS WITH VALPROIC ACID SERUM CONCENTRATION IN MEXICAN PATIENTS WITH BIPOLAR DISORDER

Reyna Altamirano B.E.^{1,2}, M.A. Sanabrais Jiménez², C.E. Sotelo Ramírez², P.A. Mayer Villa¹, I.P. Morales Cedillo², H. Ortega Ortiz³, C. Becerra Palars³, B.E. Camarena Medellín². ¹Universidad Autónoma Metropolitana, Lerma, Mexico; ²Pharmacogenetics Department, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Mexico; ³Clinical Services, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Mexico. braulio.reyna05@gmail.com

Bipolar disorder (BD) is characterized by episodes of depression and mania. Valproic acid (VPA) is an antiepileptic drug that regulates mood swings. VPA is partially metabolized by cytochrome P450 (CYP) 2C9 and 2C19 enzymes. Genetic polymorphisms of metabolizing enzymes can substantially modify the pharmacokinetics of drugs, modifying its efficacy and toxicity. The aim of this study was to analyze the genetic association of *CYP2C9**2, *3, *CYP2C19**2, *3, and *17 with serum concentrations of VPA in patients with BD. The sample was composed of 775 subjects (282 patients and 493 healthy controls) from the genomic DNA bank of the Department of Pharmacogenetics at INPREM. The VPA serum concentrations of the patients were obtained from the medical records. Genotyping was performed by allelic discrimination using TaqMan probes by real-time PCR for polymorphisms *CYP2C9**2 (rs1799853) and *3 (rs1057910), and *CYP2C19**2 (rs4244285), *3 (rs4986893), and *17 (rs12248560). The patients were divided for metabolizer genotype. Statistical analysis was performed with chi-square, t-test, and one-way ANOVA using the RStudio program. We observed significant differences in the frequencies of genotypes and alleles of rs1799853/*CYP2C9* ($\chi^2=6.2$, $p=0.04$; $\chi^2=7.2$, $p=0.007$; respectively) and rs4244285/*CYP2C19* ($\chi^2=49.4$; $p=0.0001$; $\chi^2=66$, $p=0.0001$) between patients and controls; however, the distributions of the polymorphisms were not found in Hardy-Weinberg equilibrium (HWE; $p>0.05$), except for rs12248560/*CYP2C19*. No significant differences were observed between groups of metabolizers and VPA serum concentrations. Our findings suggest no genetic association between the two metabolizing enzyme genes and serum VPA concentrations in Mexican patients with BD.

Funding: FOSISS Núm. 261459 Cátedras CONACYT Num. 1683 and Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz

FG 13

DIVERSIDAD Y ESTADO METABOLIZADOR DE NAT2 EN LA POBLACIÓN MESTIZA DEL VALLE CENTRAL DE MÉXICO MEDIANTE EL TAG SNP rs1495741

González Méndez I.^{1,2}, N. Morales Ramírez^{1,2}, M.D.L. López González¹, C. Santana³, G. Noris³, R. Gómez¹. ¹Departamento de Toxicología, Cinvestav-IPN, Zacatenco, México; ²Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología, Instituto Politécnico Nacional, México; ³Biología Molecular Diagnóstica, Santiago de Querétaro, Querétaro, México. mrgomez@cinvestav.mx

La enzima N-acetiltransferasa 2 (NAT2) tiene un papel crítico en el metabolismo de xenobióticos como la isoniazida. Los asiáticos orientales y los nativos americanos presentan una mayor frecuencia del fenotipo rápido de acetilación; Asia Central, Oriente Medio y Europa Occidental son metabolizadores lentos. El tag SNP rs1495741 del gen NAT2 es utilizado para caracterizar de manera rápida el fenotipo acetilador; AA y GG predicen la acetilación lenta y rápida, respectivamente; AG es el fenotipo intermedio. La caracterización de la población mexicana con respecto a este tag es escasa, dando lugar a este trabajo. El objetivo fue evaluar la influencia de la variabilidad genética de la población mestiza mexicana del Valle Central de México (VCM). Se evaluaron 156 mujeres y 150 hombres con al menos tres generaciones de ancestros viviendo en el área geográfica mencionada. La discriminación alélica se realizó empleando una sonda Taqman y se llevó a cabo mediante PCR cuantitativa. Los resultados mostraron que el fenotipo intermedio fue el más frecuente (0,507), seguido del lento (0,324) y el rápido (0,170). La distribución con respecto a la ecuación de Hardy-Weinberg estuvo en equilibrio ($F_{IS} = -0,036$ y $p = 0,783$), mostrando un ligero exceso de heterocigotos. Al comparar los resultados con las poblaciones del proyecto 1000 genomas, la población del VCM mostró frecuencias similares a las reportadas en Perú, el Este de Asia y algunas regiones de África sugiriendo un trasfondo genético compartido.

Financiamiento: CONACYT 261268 (RG) y 178329 (RG)

FG 14

VARIANTES FARMACOGENÉTICAS EN URUGUAY

Rodríguez De Avila Soto L.I.¹, V. Colistro², G. Burgueño-Rodríguez¹, L. Luna-Andrade³, P. Mut⁴, H. Solé-Sanjurjo³, P. Hidalgo³, M. Sans⁴, J. Da Luz Pereira¹, A.M. Soler Cantera¹. ¹Laboratorio de Genética Molecular Humana, CENUR Litoral Norte, Departamento de Ciencias Biológicas, Universidad de la República (UdelAR), Salto, Uruguay; ²Departamento de Medicina preventiva y Social, Facultad de Medicina, UdelAR, Montevideo, Uruguay; ³PDU de Diversidad Genética Humana, CENUR Noreste, UdelAR, Tacuarembó, Uruguay; ⁴Departamento de Antropología, Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación, UdelAR, Montevideo, Uruguay. anamasoler@gmail.com

La farmacogenética estudia cómo las variantes genéticas influyen en la respuesta a los fármacos. Se destacan las variantes de genes involucrados en la absorción, distribución, metabolismo y excreción. Existe una elevada heterogeneidad en la frecuencia de muchas de estas variantes entre las distintas poblaciones mundiales, haciendo difícil extrapolar datos de una población a otra. Específicamente, Uruguay es una población tri-híbrida con un componente mayoritario de origen europeo seguido de los componentes amerindio y africano. En este trabajo se analizaron variantes en 21 farmacogenes categorizados en el nivel A del Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) a partir de los datos de 201 individuos uruguayos de diferentes regiones del país. Estos fueron genotipificados utilizando un array de Axiom (Axiom Spain Biobank Array), que incluye aproximadamente 800.000 polimorfismos (SNP) distribuidos en todo el genoma. De los 914 SNP presentes en estos farmacogenes, 662 se encontraban en la base de datos 1000 genomas y 16 de ellos, ubicados en ocho de los 21 farmacogenes (*CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP2B6*, *CYP2C19*, *CYP3A5*, *DYPD*, *TPMT* y *SLCO1B1*), estaban asociados con variantes farmacogenéticas accionables de acuerdo con la base de datos del CPIC. El 85% de los individuos (171) presentó al menos una variante farmacogenética accionable, y 51% eran portadores de al menos dos variantes. En particular, 44% de los individuos presentaron un alelo de baja actividad para *CYP2B6*. Estos resultados muestran la importancia de conocer las variantes farmacogenéticas que segregan en las distintas poblaciones, para poder adecuar la terapia de acuerdo al genotipo y avanzar hacia una medicina personalizada.

Financiamiento: Proyecto “Variabilidad genética humana en el Uruguay y aspectos microevolutivos subyacentes”, Comisión Sectorial de Investigación Científica (CSIC) - Programa: Grupos de I+D