

## 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. saraflorosgutierrez@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 genotipificaron 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