

**FG**

**FARMACOGENÉTICA**

**PHARMACOGENETICS**



## FG 1

**NAT2 AND CYP2E1 POLYMORPHISMS AND ANTITUBERCULOSIS DRUG-INDUCED HEPATOTOXICITY IN PERUVIAN PATIENTS**

Jaramillo Valverde L.J.<sup>1</sup>, K. Levano<sup>2</sup>, D. Tarazona<sup>2</sup>, S. Capristano<sup>2</sup>, R. Zegarra-Chapoñan<sup>2</sup>, C. Sánchez<sup>2</sup>, V. Yufra-Picardo<sup>3</sup>, E. Tarazona-Santos<sup>4</sup>, C. Ugarte-Gil<sup>5</sup>, H. Guio Chunga<sup>2</sup>. <sup>1</sup>School of Medicine, Universidad Continental, Huancayo, Perú; <sup>2</sup>Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú; <sup>3</sup>Innóvate Perú, Ministerio de la Producción, Lima, Perú; <sup>4</sup>Departamento de Genética, Ecología e Evolução, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil; <sup>5</sup>Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú. E-mail: luisjaramillovalverde@gmail.com

In Peru, 32,970 people were diagnosed with Tuberculosis (TB) in 2019. Although TB treatment is effective, 3.4-13% is associated with significant adverse drug reactions (ADR), considering drug induced liver injury (DILI) as the most prevalent. Among the first-line anti-TB drugs, isoniazid (INH) is primarily responsible for the occurrence of DILI. INH is metabolized in the liver by the enzymes N-acetyltransferase-2 (NAT2) and cytochrome P450 2E1 (CYP2E1). Based on previous studies, we hypothesized that the interactions between slow CYP2E1 genotype and NAT2 slow acetylators will induce DILI in TB patients. In this cross-sectional study from 377 participants that completed their anti-TB treatment, we genotyped SNPs: rs1041983, rs1801280, rs1799929, rs1799930, rs1208 and rs1799931 for NAT2; rs3813867 and rs2031920 for CYP2E1. We found that rapid, intermediate, and slow NAT2 acetylators were present in 15%, 38% and 47% respectively of the general population. Intermediate NAT2 acetylators were the least prevalent among patients with adverse reactions ( $p=0.024$ ). We did not confirm our hypothesis, however we found that the combination of intermediate NAT2 acetylators and CYP2E1 c1/c1 genotype significantly protected ( $OR=0.16$ ;  $p=0.049$ ) against the development of DILI in our population. We propose that presence of NAT2 intermediate and CYP2E1 c1/c1 genotype could help in therapeutic drug monitoring, optimize its therapeutic benefits, while minimizing its risk for side effects or toxicity.

## FG 2

**ANÁLISIS FARMACOGENÉTICO DE LAS VARIANTES RS4680 Y RS4633 DEL GEN COMT EN PACIENTES ARGENTINOS CON DOLOR**

Fontecha M.B.<sup>1</sup>, M.M. Abelleiro<sup>1</sup>, E.A. Fontanini<sup>1</sup>, M.R. Anadón<sup>1</sup>, C.D. De Brasí<sup>2</sup>, M.V. Sivanto<sup>3</sup>, A.F. Fundia<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Instituto de Medicina Experimental (IMEX), CONICET-Academia Nacional de Medicina (ANM), Buenos Aires, Argentina; <sup>2</sup>Instituto de Investigaciones Hematológicas Mariano R Castex (IIHEMA), ANM, Buenos Aires, Argentina; <sup>3</sup>Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento (IADT), CABA, Argentina. E-mail: mbfontecha@gmail.com

Las variantes del gen de la catecol-metiltransferasa (COMT) actúan como reguladores de las vías de señalización del dolor y están asociadas con las diferencias individuales en la sensibilidad al dolor y la eficacia de los opioides. El objetivo del trabajo fue genotipificar las variantes de nucleótido único (SNVs) rs4680 G>A y rs4633 C>T del gen COMT para evaluar su impacto en la sensibilidad al dolor y la respuesta analgésica en pacientes con dolor. Se estudiaron 101 pacientes tratados con tramadol o codeína (39 mujeres; edad mediana: 45 años; rango: 19-88 años) incluyendo 26 con dolor crónico y 75 con dolor agudo. Se emplearon técnicas de PCR alelo-específica para estudiar las SNVs. El análisis estadístico se realizó por el test de Fisher, con significación  $p<0,05$ . Las frecuencias genotípicas de los pacientes para el rs4680 fueron: GG (0,15), GA (0,56) y AA (0,29) y para el rs4633: CC (0,33), CT (0,5) y TT (0,17). Se determinó que la frecuencia del alelo alternativo rs4680-A de nuestra serie difiere respecto de lo reportado en la base de datos gnomAD para las poblaciones americanas, asiáticas y africanas ( $p<0,0007$ ) mientras que rs4633-T difiere respecto de las europeas y africanas ( $p<0,006$ ). Antes del tratamiento, se evaluó la relación entre las SNVs y el grado de dolor en reposo y en movimiento, no observando una asociación significativa. Tampoco se encontraron diferencias entre estos genotipos con la respuesta terapéutica. Estos resultados sustentan la existencia/presencia de? variabilidad poblacional de las SNVs de COMT e indican que estas variantes no influyen en la sensibilidad ni la analgesia del dolor.

## FG 3

## EFECTO DE VARIANTES DEL GEN *CDKN1A* SOBRE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Anadón M.R.<sup>1</sup>, V. Mercado Guzmán<sup>1</sup>, M.B. Fontecha<sup>1</sup>, B. Moiraghi<sup>2</sup>, R. Bengió<sup>3</sup>, I. Larripa<sup>4</sup>, A.F. Fundia<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Instituto de Medicina Experimental (IMEX), CONICET-Academia Nacional de Medicina (ANM), Buenos Aires, Argentina; <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina; <sup>3</sup>División Clínica Hematológica, IHEMA, ANM, Buenos Aires, Argentina; <sup>4</sup>Laboratorio de Genética Hematológica, IMEX, CONICET-ANM, Buenos Aires, Argentina. E-mail: rochianadon@gmail.com

El gen *CDKN1A*, comúnmente denominado p21, codifica un inhibidor de quinasas dependiente de ciclina que interviene en el control del ciclo celular, inducción de apoptosis e inhibición de la proliferación celular. *CDKN1A* tiene variantes de nucleótido único (SNVs) asociadas al riesgo y al pronóstico en cáncer, pero su rol todavía no se conoce en leucemia mieloide crónica (LMC). El objetivo de este trabajo fue evaluar la contribución de las SNVs *CDKN1A* rs1801270 C>A y rs1059234 C>T en la respuesta terapéutica de pacientes con LMC tratados con inhibidores de tirosina quinasa (ITKs). Se estudiaron 151 pacientes (61 mujeres; edad mediana: 47 años; rango: 18-85 años) incluyendo 88 respondedores y 63 no respondedores a los ITKs. Se emplearon dos PCR-RFLP con las enzimas Pst1 para rs1059234 y Bpu1 para rs1801270. El análisis estadístico se realizó mediante el test de Fisher, con significación  $p < 0,05$ . Las frecuencias genotípicas de rs1059234 fueron: CC (0,55), CT (0,37) y TT (0,09) y las de rs1801270 fueron: CC (0,61), CA (0,35) y AA (0,04). Los pacientes con genotipo rs1801270-CC se asociaron con una respuesta terapéutica deficiente por lo que necesitaron aumento de dosis o cambio de ITK ( $p < 0,011$ ). Mientras que con la variante rs1059234 no se encontraron diferencias significativas en las distintas comparaciones con diferentes parámetros clínicos. Estos resultados indican que el genotipo *CDKN1A* rs1801270-CC podría considerarse como un marcador pronóstico de riesgo potencialmente útil para optimizar la estrategia terapéutica en base al perfil genético individual.