

FG 1

LOS GENOTIPOS *GSTM1* NO-NULO, *GSTP1-GG* Y *TP53-GG* SE ASOCIAN CON PEOR RESPUESTA TERAPÉUTICA EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Weich N.¹, C. Ferri¹, B. Moiraghi², R. Bengió³, I. Giere⁴, C. Pavlovsky⁴, I. Larripa¹, A.F. Fundia¹. ¹Laboratorio de Genética Hematológica, IMEX, CONICET-ANM, Buenos Aires, Argentina. ²Servicio de Hematología, Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina. ³Departamento de Hemato-oncología, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina. ⁴FUNDALEU, Buenos Aires, Argentina.
Email: arielafundia@hotmail.com

El tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) con inhibidores de tirosina quinasa (ITKs), que inhiben el *BCR-ABL1*, representa el éxito de la medicina traslacional. Sin embargo, todavía se desconocen los mecanismos subyacentes a la variabilidad en la eficacia de los ITKs y se los ha vinculado con polimorfismos en genes metabolizantes y de respuesta al daño del ADN. El objetivo de este trabajo fue estudiar el rol de los polimorfismos de *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* (313A>G) y *TP53* (215C>G) en la respuesta terapéutica y la evolución de 141 pacientes con LMC tratados con ITKs. La delección de *GSTM1* o *GSTT1* se estudió por PCR múltiple y se empleó PCR-RFLP para *GSTP1* y *TP53*. El análisis de *GSTT1* no reveló relación con la respuesta a los ITKs. Los pacientes con genotipo *GSTM1* no-nulo, wild type, presentaron una tasa inferior de respuesta molecular mayor (MMR) ($p=0,048$) y menor tiempo de sobrevida libre de evento (SLE) ($p=0,02$), respecto de los que tenían la delección del gen. Los portadores del genotipo *GSTP1-GG* tuvieron menor SLE que los genotipos *GSTP1-AA/AG* ($p=0,049$). Por otro lado, la variante *TP53-GG* se asoció con mayores niveles de transcrito *BCR-ABL1* ($p=0,04$) y menor SLE ($p=0,04$) y también mostró una tendencia a la asociación con menor tiempo de sobrevida ($p=0,06$) y menor tiempo de falla de tratamiento ($p=0,08$), respecto de los genotipos *TP53-CC/CG*. Nuestros resultados demuestran que los genotipos *GSTM1* no-nulo, *GSTP1-GG* y *TP53-GG* son marcadores predictores de peor respuesta a los ITKs, indicando la necesidad de realizar un seguimiento más frecuente de estos pacientes.

FG 2

¿ES LA FARMACOGENÉTICA EL ACTUAL DESAFÍO PARA LOS FARMACÉUTICOS?

Gonzalez A.¹, F. Capani¹, G. Melito¹. ¹Carreras de Farmacia y Bioquímica, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Maimónides, Buenos Aires, Argentina.
Email: congresos.fyb@maimonides.edu

La Farmacogenética, que estudia la relación de las variaciones genéticas y los fármacos, es una herramienta clave para apuntar a terapias personalizadas aunque hoy no esté siendo totalmente aplicada. El objetivo de este trabajo fue determinar la concepción que tienen los estudiantes de Farmacia y Farmacéuticos (máximo 2 años de recibidos) de distintas partes del mundo sobre la Farmacogenética, su importancia y aplicación en el ámbito de la salud. Se realizó una encuesta *on-line* desde enero a marzo de 2016, difundida por mail y dirigida a estudiantes de Farmacia y a Farmacéuticos recientemente graduados, tanto de la Universidad Maimónides como de todas las otras Universidades asociadas a *International Pharmaceutical Students' Federation*, donde se les preguntó acerca de su conocimiento sobre la Farmacogenética, su rol activo en la disciplina y cómo consideran que ésta ayudaría a los pacientes en el uso racional de medicamentos. Se procesaron 189 encuestas de todo el mundo, 128 de mujeres y 61 de hombres. Los resultados indicaron que un 85 % de los encuestados tenía nociones de qué era la Farmacogenética y un 91 % respondió positivamente ante su importancia e implementación en el sistema de salud. Asimismo, el 93 % puso en evidencia la inminente necesidad de que se incluya dentro de las currículas académicas y como parte de las especializaciones farmacéuticas. Estos datos sugieren un gran interés en que la Farmacogenética sea estudiada y aplicada en pacientes para mejorar su calidad de vida ya que sin dudas constituye una herramienta vital para la práctica farmacéutica.

FG 3

CITOTOXICIDADE E GENOTOXICIDADE DE UM COMPLEXO METÁLICO TERNÁRIO DE COBRE (II) ASSOCIADO A DOXICICLINA E FENANTROLINA

Fernandes-silva S.¹, L. Polloni¹, T.S. Rodrigues¹, P.H.A. Machado¹, E.C. Pereira-maia², P.P. Silva², F.V. Botelho¹, S. Morelli¹, R.J. Oliveira-júnior¹. ¹Universidade Federal de Uberlândia, Brazil. ²Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil. Email: robson_junr@yahoo.com.br

Apesar de ser um dos métodos mais clássicos e amplamente utilizado, a quimioterapia apresenta problemas como a resistência dos pacientes após exposição contínua aos agentes antineoplásicos, além do surgimento de novos tumores resistentes. Assim, é de grande importância que se estudem compostos químicos alternativos, como os complexos metálicos de cobre (II), que têm o DNA como molécula alvo. O presente trabalho avaliou a citotoxicidade e genotoxicidade *in vitro* do complexo metálico CuDoxPhen (cobre associado a doxíciclina e fenantrolina). Foram utilizadas as linhagens tumorais murinas de sarcoma S180 e TG180, melanoma B16F10 e macrófagos RAW 264.7. As avaliações da citotoxicidade foram realizadas pelos testes de Alamar Blue e MTT e a genotoxicidade pelo Teste de Micronúcleo *in vitro*. Além disso, visando esclarecer o mecanismo de atuação, o complexo foi associado ao antioxidante N-Acetilcisteína e testado nas linhagens B16F10 e RAW 264.7. O composto apresentou citotoxicidade e genotoxicidade dose-dependentes ($p < 0,05$). As concentrações capazes de reduzir 50 % da viabilidade celular (IC₅₀) foram de 13,3 μM em S180, 6,191 μM em TG180, 1,387 μM em B16F10 e 12,09 μM em RAW 264.7. Associado à N-Acetilcisteína o IC₅₀ aumentou para 22,07 μM em RAW 264.7 e para 4,748 μM em B16F10. Isso indica que o CuDoxPhen pode agir através de um mecanismo de clivagem oxidativa do DNA. Os resultados dos testes de genotoxicidade acrescentam indícios de que o alvo principal do CuDoxPhen é realmente o DNA, e que o CuDoxPhen é um bom candidato ao desenvolvimento de um novo agente antineoplásico.

FG 4

DISTRIBUCIÓN DEL POLIMORFISMO -1639 G/A EN EL GEN VKORC1 DE RESPUESTA A WARFARINA EN MUESTRAS DE LIMA Y DE PUNO, PERÚ

Figueroa J.¹, O. Acosta¹, M. Guevara-Fujita¹, D. Huerta², J. Sandoval¹, R. Fujita¹. ¹Centro de Genética y Biología Molecular, Facultad de Medicina Humana, Universidad de San Martín de Porres, Lima, Perú. ²Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú. Email: oacostac@yahoo.com

La farmacogenética del anticoagulante warfarina es una de las más estudiadas, y específicamente la variante -1639 G/A en la región promotora del gen *VKORC1*, se asocia a la respuesta diferencial al tratamiento y complicaciones a la dosificación. La distribución de este polimorfismo en las poblaciones del mundo es variable, se ha inferido que los portadores del alelo A necesitan menos dosis de warfarina. Se conoce poco de esta variante en pobladores peruanos. El objetivo fue determinar la distribución del polimorfismo -1639 G/A en el gen *VKORC1* de respuesta a warfarina en muestras de Lima y Puno, Perú. En total se estudiaron 72 muestras de ADN, 45 de Lima-ciudad y 27 de Puno, mediante la técnica PCR-RFLP. Las frecuencias genotípicas globales fueron: GG=0,31, GA=0,44 y AA=0,25. La distribución del heterocigoto GA fue 0,47 en Lima-ciudad y 0,41 en Puno, el homocigoto AA en ambos grupos fue mayor de 0,20. Las frecuencias genotípicas se encontraron en equilibrio de Hardy-Weinberg. La frecuencias alélicas globales fueron: G=0,53 y A=0,47. En general, las frecuencias de las variantes del polimorfismo -1639 G/A en el gen *VKORC1* son similares en ambas muestras ($p > 0,05$), destacándose que el alelo A tiene una frecuencia importante. Estos resultados preliminares pueden indicar la necesidad de establecer un perfil genético previo al tratamiento con warfarina en nuestro país. Se siguen evaluando más muestras, otras subpoblaciones y analizando el gen *CYP2C9* también asociado a la respuesta variable a la warfarina.

FG 5

FARMACOGENÉTICA DEL METOTREXATE EN PACIENTES ADULTOS URUGUAYOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y LINFOMA NO- HODGKIN

Giletti A.¹, M. Vital¹, M. Lorenzo², P. Cardozo³, G. Borelli³, R. Gabus³, L. Diaz², R. Assar⁴, M.N. Rodríguez⁵, P. Esperon¹.

¹Laboratorio de Biología Molecular, Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Química, UDELAR, Uruguay. ²Cátedra de Hematología, Hospital de Clínicas, UDELAR, Uruguay. ³Servicio de Hematología, Hospital Maciel, ASSE, Uruguay. ⁴Programa de Genética Humana, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile. ⁵UNADEQ, Facultad de Química, UDELAR, Uruguay.
Email: andrea.giletti@gmail.com

La variabilidad interindividual es responsable de toxicidad e interrupción del protocolo de tratamiento que incluyen metotrexate (MTX), empleados en pacientes con leucemia linfocítica aguda y linfoma no-hodgkin. Este estudio tiene como objetivo analizar polimorfismos genéticos involucrados en la vía del MTX: SLC19A1 G₈₀A; MTHFR C₆₇₇T y A₁₂₉₈C; TYMS 28 pb CNV; SLCO1B1 T₅₂₁C; DHFR C₋₁₆₁₀G/T; DHFR C₋₆₈₀A; DHFR A₋₃₁₇G y DHFR 19 pb indel, así como también evaluar su asociación con el desarrollo de toxicidades y la eficacia del tratamiento. La población de estudio estuvo conformada por 41 pacientes y 55 controles adultos uruguayos. Los polimorfismos genéticos se determinaron utilizando diferentes técnicas de biología molecular. Se determinaron las frecuencias alélicas y distribución genotípica de la población. Se analizaron las asociaciones entre los polimorfismos y la eficacia y toxicidad relacionada con el MTX. El análisis multivariante evidenció el fuerte efecto protector de los alelos DHFR₋₁₆₁₀G/T (OR= 9,3, p= 0,018) y MTHFR₆₇₇T (OR= 8,1, p= 0,026), mientras el genotipo DHFR₋₁₆₁₀CC (OR= 0,12, p= 0,045) incrementa la toxicidad hematológica. Las frecuencias alélicas y distribución genotípica fueron diferentes a otras poblaciones debido a la particularidad étnica de Uruguay, reafirmando la idea de no extrapolar resultados entre poblaciones. Los resultados son alentadores para realizar investigaciones más extensivas sobre modificadores genéticos, que permita alcanzar una mejor individualización de dosis.

FG 6

ESTUDIO DEL EXÓN 6 DEL GEN CYP2D15 EN EL PERRO CIMARRÓN URUGUAYO

Gagliardi R.¹, S. Llambí¹, M.V. Arruga². ¹Área Genética, Facultad de Veterinaria, UdelaR. Montevideo, Uruguay. ²Laboratorio de Citogenética y Genética Molecular, Facultad de Veterinaria, UniZar, Zaragoza, España.
Email: rgagliar@gmail.com

La farmacogenética estudia la posible relación entre genes y las diferencias encontradas en las respuestas a terapias farmacológicas. Las mismas pueden estar dadas por polimorfismos en dichos genes, particularmente cuando intervienen en el metabolismo o en el transporte de los fármacos. En caninos, el producto del gen *CYP2D15* (en humanos: *CYP2D6*) de la familia del citocromo P450 (*CYP450*) metaboliza gran cantidad de drogas ampliamente empleadas en la Clínica Veterinaria. Se han descrito diversos SNPs en diferentes regiones de este gen, incluidos diferentes exones. El objetivo de este trabajo es estudiar preliminarmente una región del exón 6 de *CYP2D15* en el perro Cimarrón Uruguayo, única raza canina autóctona de nuestro país. Para esto se estudiaron ocho animales, la extracción de ADN se realizó a partir de muestras de sangre tomadas en condiciones de asepsia, en presencia de los propietarios. Para la amplificación por PCR se emplearon los cebadores *Forward*: CAGGAAAGAGGATCGAGGCG y *Reverse*: ATGTCCC GGACTCCTCACT. Las muestras se enviaron a secuenciar al servicio MacroGen, Corea. Con el programa BioEdit, de distribución libre, se vio que entre estas muestras se presentaba una gran homología en la región estudiada, así como también con la secuencia publicada. Dos de ellas presentaron una diferencia de 4 pb comparadas con las demás. Por otra parte también se encontraron diversos SNPs entre las diferentes muestras. Es de interés aumentar la cantidad de animales analizados, así como también estudiar clínicamente a los que presentaron mutaciones.