

VARIANTES DE LOS GENES CITOCROMO P450 2C9 (CYP2C9) Y VITAMINA K EPÓXIDO REDUCTASA (VKOCR1) EN UN GRUPO DE PACIENTES ANTICOAGULADOS DEL CENTRO DE PORTUGAL

P. Martinho, T. Fidalgo, E. Gonçalves, T. Sevivas, D. Marques, C. Silva Pinto, R. Salvado, N. Martins, M.L. Ribeiro

Centro de Hemofilia, Departamento de Hematologia, Centro Hospitalar de Coimbra (CHC) E.P.E, PORTUGAL

Introducción: El tratamiento con varfarina (VF) es una de las terapias más utilizadas en todo el mundo en la prevención de tromboembolismos venosos y arteriales. Las dosis terapéuticas apropiadas a cada paciente son muchas veces difíciles de establecer en resultado de múltiples factores genéticos, ambientales y patológicos. El factor genético mejor caracterizado es el citocromo P4502C9 (CYP2C9), una enzima hepática indispensable en el metabolismo de VF y de otros fármacos. Están descritas 2 variantes alélicas 2C9*2 (C430T, Arg144Cys) y 2C9*3 (A1075C, Ile359Leu) asociadas a un fenotipo "metabolizador lento" con menor necesidad de anticoagulación (sensibilidad a VF). En contraste el polimorfismo -1639G>A en el gen VKOCR1 (vitamina K epóxido reductasa) modula la respuesta a VF proporcionando resistencia (alelo G está asociado a una actividad 44% más elevada que el alelo A). Varios estudios demostraron la relación entre las variantes y la dosis necesaria para alcanzar el INR adecuado, estimando que el perfil genético justifica entre 50-60% de la variabilidad en la sensibilidad interindividual.

Objetivo: 1) Estudio de los polimorfismos por 2 metodologías distintas: PCR/RFLP y PCR a Tiempo Real (PCR/TR) para validar la técnica más rápida/económica. 2) Determinar, en nuestra población, la frecuencia de los polimorfismos en los genes CYP2C9 y VKOCR1 y su influencia en la dosis de VF en un grupo de pacientes anticoagulados.

Material y métodos: Estudiamos 119 individuos no relacionados y 68 pacientes anticoagulados (tabla1) por PCR/enzimas restricción: CYP2C9*2/Avall, CYP2C9*3/Nsil y VKOCR1 -1639G>A/Mspl. Los 3 polimorfismos fueron también estudiados por PCR/TR, con ensayos TaqMan® para discriminación alélica con sondas MGB.

Resultados y discusión: El estudio molecular de los polimorfismos en los genes CYP2C9 y VKOCR1 fue concordante en las 2 metodologías. La técnica de PCR/TR permitió la pesquisa de los 3 polimorfismos en simultáneo, es la más económica y con mejor relación tiempo de preparación/tiempo de respuesta. En nuestra población los genotipos CYP2C9*1/*1 y VKOCR1/GA fueron los más frecuentes (tabla2). En los pacientes anticoagulados la combinación de los genotipos CYP2C9/VKOCR1 (tabla3) y la dosis diaria de VF revelaron que los 2 individuos con necesidad de mayor dosis (10-15 mg) son CYP2C9*1/*1 homocigóticos para el alelo G. En contraste los 17 individuos que requieren las dosis mas bajas (<2.5 mg) portan los genotipos *1/*1 y AA (n=3); *1*2 y GA (n=7); *1*2 y AA (n=3); *1*3 GA/AA (n=2); *2*3 y GA (n=2). Las frecuencias de estos polimorfismos son semejantes a las de otras poblaciones del sur de Europa. Confirmamos una mayor sensibilidad a VF de los portadores de los alelos *2 y *3/CYP2C9 y A/VKOCR1 y una resistencia asociada al alelo G/VKOCR1. La determinación de estas variantes es un procedimiento sencillo y de gran utilidad para la determinación de la dosis individual aumentando así la eficacia y reduciendo los efectos adversos.