

BÚSQUEDA DE NUEVAS ALTERACIONES GENÉTICAS EN *VKORC1* IMPLICADAS EN LA VARIABILIDAD DE DOSIS DE ACENOCUMAROL

A.I. Antón, J.J. Cerezo, V. Pérez-Andreu, J. Corral, V. Roldán, N. García-Barberá, L. Velázquez, J. Padilla, V. Vicente, R. González-Conejero

Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Universidad de Murcia

Introducción: El 40% de la variabilidad interpersonal de dosis de acenocumarol (AC) se explica por varios polimorfismos localizados en *CYP2C9* y especialmente en *VKORC1*. Sin embargo, un porcentaje no despreciable de pacientes escapan de las previsiones de dosis, indicando la influencia de otros factores. El primer candidato, diana del tratamiento, es *VKORC1*.

Objetivo: Identificar nuevas alteraciones farmacogenéticas en *VKORC1*.

Métodos: Secuenciamos los exones, regiones flanqueantes y promotor de *VKORC1* en un grupo seleccionado de pacientes cuyas necesidades de AC no se ajustan a las definidas por los polimorfismos funcionales conocidos de *VKORC1* y *CYP2C9*, ni presentan factores adquiridos influyentes. Esta selección se realizó en una muestra de 4192 pacientes anticoagulados en los que genotipamos los SNPs *VKORC1* -G1639A y *CYP2C9**2 y *3. Calculamos las dosis medias de los pacientes agrupados por la combinación de genotipos de ambos genes. Seleccionamos aquellos cuya dosis se desviaba 2DS de la media definida en su perfil genético. Excluimos los casos con factores adquiridos que explicaran su dosis.

Resultados: La combinación de los 3 genotipos *VKORC1* y los 6 *CYP2C9* establecieron 18 perfiles genéticos. Identificamos 72 pacientes cuya dosis se desviaba 2DS de la media correspondiente a su perfil genético. Excluimos 38 casos por la presencia de fármacos concomitantes, alcoholismo, hepatopatía y/o cánceres asociados. Secuenciamos *VKORC1* en los 34 casos restantes (6 con menores dosis y 28 con mayores). El ligamiento de los marcadores farmacogenéticos -G1639A y C1173T ($r^2=0.946$) se perdía en 2 casos (6%), y en ambos la dosis requerida se explicaba por el genotipo C1173T. Adicionalmente, detectamos el rs17878544 (localizado en el promotor y no descrito en población Caucásica) en 2 casos (6%), ambos con dosis mayores (uno de ellos también porta el rs7200749). Finalmente, 3 casos con mayores dosis presentan el cambio R12R.

Conclusiones: En nuestra serie, sólo el 1.7% de los pacientes no se ajusta a la dosis definida por la combinación de genotipos *VKORC1* -G1639A y *CYP2C9**2 y *3. Los factores adquiridos explican el 53% de estos casos. La pérdida de ligamiento entre -G1639A y C1173T, presente en el 6% de estos casos (0.16% en población general) apoya genotipar C1173T para estudios farmacogenéticos. Los polimorfismos rs17878544 y R12R modulan hacia dosis más altas las necesidades de AC. Sin embargo, otros factores adquiridos o genéticos (localizados en otras regiones de *VKORC1* no analizadas o en otros genes) deben tener efectos en la dosis de AC en el 0.8% de los pacientes anticoagulados con acenocumarol.

(RECAVA 06/0014/0039; 04515/GERM/06; PI08/1531; PI08/1506).