

Universidad Autónoma de Coahuila
Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado e Investigación



“Caracterización de los genes *CYP2C8* y *CYP2C9* asociados al metabolismo de AINEs en población mexicana”

Tesis que presenta:

Hada Michel Martínez

Para obtener el grado de
Maestría en Investigación Multidisciplinaria de Salud

Torreón, Coahuila., enero 2019

RESUMEN

Introducción. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son los medicamentos que se utilizan con mayor frecuencia a nivel mundial, ya sea con o sin receta médica, siendo empleados principalmente para reducir la fiebre, el dolor y la inflamación. La respuesta individual a estos fármacos puede verse alterada por factores genéticos, farmacocinéticos, farmacodinámicos y ambientales. Las enzimas CYP2C9 y CYP2C8 son responsables del metabolismo de aproximadamente el 17.5% de los fármacos en uso clínico actual, incluyendo los AINEs, vitamina D, ácidos grasos y esteroides. Específicamente, los alelos *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *CYP2C8*2* y *CYP2C8*3* son las variantes más comunes que codifican enzimas con actividad enzimática reducida para AINEs.

Objetivo. Caracterizar el polimorfismo en los genes CYP2C9 y CYP2C8 asociados al metabolismo de AINEs en población mexicana.

Materiales y métodos. Se incluyó una muestra de 481 individuos mexicanos, de los cuales se obtuvo una muestra de sangre periférica para extracción de ADN por el método CTAB-DTAB. La pureza del ADN se determinó mediante espectrofotometría con el equipo NanoDrop 1000®. Para la genotipificación, se utilizaron los microarreglos Axiom® Precision Medicine Research Array de Affymetrix, Illumina OmniExpressHumanExome e Illumina Customized y la plataforma Illumina HiSeq 4000 Agilent SureSelect V4 para secuenciación de nueva generación. Para obtener información de frecuencia y uso de AINEs, se aplicó un cuestionario autocompletado.

Resultados. Para el gen *CYP2C8* se observó que el 78.5% de los individuos presentó un fenotipo de metabolizador extensivo (*1/*1), 15.7% intermedio (*1/*2, *1/*3) y ningún participante con metabolismo reducido o pobre (*2/*2, *3/*3, *2/*3). Por otro lado, para el gen *CYP2C9* el 73.2% de los individuos fueron identificados como metabolizadores extensivos (*1/*1), el 25.2% se identificó como metabolizador intermedio (*1/*2, *1/*3) y sólo el 1.2% correspondió a individuos con metabolización reducida (*2/*2, *3/*3, *2/*3).

Conclusión. Las frecuencias alélicas, genotípicas y fenotípicas encontradas en este estudio fueron similares a las reportadas previamente en algunas poblaciones mexicanas. Sin embargo, de acuerdo a una encuesta realizada para verificar la presencia de reacciones adversas debido al consumo de AINEs, se identificó que el factor genético no fue decisivo. No obstante, es necesario realizar cuantificaciones de los fármacos en plasma para verificar la capacidad metabólica en el individuo.

Palabras clave: Farmacogenética, *CYP2C8*, *CYP2C9*, AINEs

ABSTRACT

Introduction. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most commonly used drugs worldwide, either with or without prescription, and are used to reduce fever, pain and inflammation. The individual response to these drugs can be altered by genetics, pharmacokinetics, pharmacodynamics and environmental factors. The CYP2C9 and CYP2C8 enzymes are responsible for the metabolism of approximately 17.5% of the drugs in current clinical use, including NSAIDs, vitamin D, fatty acids and steroids. Particularly, the alleles *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *CYP2C8*2* and *CYP2C8*3* are the most common variants that encode enzymes with reduced enzymatic activity for NSAIDs.

Aim. To characterize the polymorphism in the *CYP2C8* and *CYP2C9* genes associated with the metabolism of NSAIDs in the Mexican population.

Materials and methods. A sample of 481 Mexican individuals were included, from which a peripheral blood sample was obtained for DNA extraction by the CTAB-DTAB method. The purity of the DNA was determined by spectrophotometry with the NanoDrop 1000® equipment. For genotyping, the Axiom® Precision Medicine Research Array by Affymetrix, Illumina OmniExpressHumanExome and Illumina Customized microarrays were used, whereas the Illumina HiSeq 4000 Agilent SureSelect V4 was used for new generation sequencing. To obtain information on the frequency and use of NSAIDs, an autocomplete questionnaire was applied.

Results. For the *CYP2C8* gene it was observed that 78.5% of the individuals presented an extensive metabolizer phenotype (**1/*1*), 15.7% intermediate (**1/*2*, **1/*3*) and no participants with reduced or poor metabolism (**2/*2*, **3/*3*, **2/*3*). On the other hand, for the *CYP2C9* gene, 73.2% of the individuals were identified as extensive metabolizers (**1/*1*), 25.2% were identified as intermediate metabolizers (**1/*2*, **1/*3*) and only 1.2% corresponded to individuals with reduced metabolism (**2/*2*, **3/*3*, **2/*3*).

Conclusion. The allelic, genotypic and phenotypic frequencies found in this study were similar to those previously reported in some Mexican populations. However, according to a survey conducted to verify the presence of adverse reactions due to the consumption of NSAIDs, it was identified that the genetic factor was not decisive. Nevertheless, it is necessary to perform quantifications of the drugs in plasma to verify the metabolism of the drug in the individual.

Key words: Pharmacogenetics, *CYP2C8*, *CYP2C9*, NSAIDs.