



6000-379. FARMACOGENÉTICA DEL TACROLIMUS EN EL TRASPLANTE CARDIACO: ANÁLISIS DEL ESPECTRO MUTACIONAL DEL GEN CYP3A5

Beatriz Díaz Molina, Beatriz Tavira Iglesias, Eliecer Coto García, José Luis Lambert Rodríguez, María José Bernardo Rodríguez, Oliva Concepción Fernández Cimadevilla y María Martín Fernández del Área del Corazón y Departamento de Genética Molecular del Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo (Asturias).

Resumen

Introducción y objetivos: El tacrolimus (Tac) es un inmunosupresor empleado para prevenir el rechazo en pacientes trasplantados. Tac es metabolizado por los citocromos P450 3A4 y 3A5. El polimorfismo rs776746 (CYP3A5*1/*3) se ha relacionado con los niveles de proteína y la metabolización de fármacos mediada por esta proteína. En concreto, los pacientes homocigotos CYP3A5*3*3 no expresan la proteína y precisan dosis más bajas para alcanzar el rango óptimo de Tac en sangre comparados con los portadores del alelo 3A5*1 ("expresores"). Aunque este efecto se ha demostrado en trasplantados renales y cardíacos, alrededor del 20% de los pacientes requieren dosis anormalmente altas o bajas que no pueden justificarse en base al genotipo CYP3A5. Para identificar nuevas variantes y su relación con la farmacogenética del Tac secuenciamos este gen en un grupo de pacientes.

Métodos: Estudiamos 80 pacientes trasplantados cardíacos tratados con Tac. Estos se genotiparon para el polimorfismo CYP3A5*1*3. En los pacientes "expresores" (todos 3A5*1*3; n = 16) se secuenciaron los 12 exones del gen CYP3A5. Analizamos la relación estadística entre los genotipos y los valores de dosis de Tac y niveles sanguíneos al alta, seis meses, y año postrasplante (PT).

Resultados: Los pacientes homocigotos CYP3A5*3*3 (n = 64) recibieron dosis de Tac significativamente más altas que los portadores del alelo enzimáticamente activo (CYP3A5*1). A la semana PT el 50% de los 3A5*1 y el 44% de los 3A5*3*3 tenían niveles por debajo del objetivo (10-20 ng/ml). Ninguno de los expresores tenía niveles por encima del objetivo. Para definir la relación entre este gen y las dosis de Tac secuenciamos los 12 exones en los 16 pacientes expresores. Hallamos dos variantes raras en dos pacientes (rs28365094 A/G, intrón 10; rs28371764 A/G, promotor). Todos los expresores eran heterocigotos para el polimorfismo A/G rs15524 (A/G) en la región 3-UTR (no traducida). Este polimorfismo puede por tanto emplearse como marcador para predecir la dosis óptima de tac.

Conclusiones: Nuestro estudio confirma el papel del genotipo de CYP3A5 para predecir la dosis de Tac óptima en pacientes trasplantados cardíacos. Dado que no hallamos otras variantes entre los expresores, habría que analizar el papel de otros genes para explicar los casos con una relación dosis/niveles fuera del rango terapéutico.