



Marcadores farmacogenéticos en el tratamiento antirretroviral con abacavir

Trabajo de Fin de Grado en Farmacia

Autora: Nilaya Ayala Suárez

Tutor: Fabián Lorenzo Díaz

Cotutor: Javier Pérez García

Departamento de Bioquímica, Microbiología, Biología Celular y
Genética

Área de Genética

Facultad de Farmacia, Universidad de La Laguna

Curso 2020-2021

Índice

Resumen	2
Abstract	3
Abreviaturas	4
INTRODUCCION	5
OBJETIVOS	7
MATERIALES Y MÉTODOS	7
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	8
1. GENES <i>HLA</i> Y REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A ABACAVIR... 8	
1.1 HAPLOTIPO <i>HLA-B*57:01</i> EN LA HIPERSENSIBILIDAD AL ABACAVIR 9	
1.2 TÉCNICAS DE GENOTIPADO	13
2. OTROS MARCADORES FARMACOGENÉTICOS..... 15	
2.1 <i>HLA-DRB1</i> y <i>HLA-DQB1</i>	15
2.2 <i>HCP5</i>	16
2.3 <i>HSPA1L</i>	17
2.4 <i>ERAP1</i>	18
3. LIMITACIONES Y FUTURAS PERSPECTIVAS	20
Conclusiones	22
Referencias	23

Resumen

El abacavir es un fármaco empleado para el tratamiento de la infección del virus de la inmunodeficiencia humana, que se engloba dentro de los análogos de nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa. El empleo del abacavir se ha visto limitado debido a una reacción de hipersensibilidad que se produce en el 4-8% de los pacientes que utilizan este tratamiento. Esta reacción potencialmente mortal se ha relacionado con diferentes variantes genéticas, la mayoría de ellas relacionadas con la familia de genes del complejo mayor de histocompatibilidad (*HLA*), aunque todavía se desconocen todas las que podrían estar implicadas. Por ello, el cribado de algunas de estas variantes (marcadores farmacogenéticos) es una necesidad y una realidad clínica en muchos países para avanzar hacia una medicina de precisión adaptada al componente genético de cada paciente. En este trabajo de fin de grado se ha realizado una revisión bibliográfica de los marcadores farmacogenéticos identificados hasta el momento para la prevención de reacciones de hipersensibilidad al abacavir. Además, se ha llevado a cabo una evaluación crítica de las limitaciones existentes y futuras perspectivas. Actualmente, el haplotipo HLA-B*57:01 es el marcador farmacogenético más utilizado para prevenir esta reacción de hipersensibilidad y con mayor evidencia clínica. A pesar de que otros genes se han asociado a este fenotipo (*HLA-DRB1*, *HLA-DQB1*, *HCP5*, *HSPA1L* y *ERAP1*), todos ellos están relacionados con el HLA-B*57:01. Los estudios del genoma completo pueden proporcionar nuevos conocimientos sobre los mecanismos subyacentes a la hipersensibilidad al abacavir para avanzar hacia la medicina de precisión.

Palabras clave: Abacavir, hipersensibilidad, farmacogenética, HLA-B*57:01, medicina de precisión, SNP.

Abstract

Abacavir is a drug used for the treatment of the infection by the human immunodeficiency virus. This drug is included among the nucleotide analogues reverse transcriptase inhibitors and it inhibits the viral replication, improve the proliferation of T Cells CD4+, and enhance the immune system of the patient. The use of abacavir has been limited due to a hypersensitivity reaction that occurs in 4-8% of patients using this treatment. This reaction, which can be fatal, has been linked to different genetic variants most of them related to the human leukocyte antigens (*HLA*) gene family. However, all the genetic variants involved in this hypersensitivity reaction are still unknown. Screening for some of these genetic variants (pharmacogenetic biomarkers) is needed and it is a clinical reality in many countries. In this final degree project, a literature review of the available pharmacogenetic biomarkers of abacavir hypersensitivity reaction has been carried out, as well as a critical evaluation of the current limitations and future perspectives. Currently, the haplotype HLA-B*57:01 is the most widely pharmacogenetic marker used to prevent this hypersensitivity reaction and with higher clinical evidence. Despite other genes have been associated with this phenotype (*HLA-DRB1*, *HLA-DQB1*, *HCP5*, *HSPA1L*, and *ERAP1*), all of them are related to HLA-B*57:01. Genome-wide studies may provide new insights into the mechanisms underlying the hypersensitivity to abacavir to move towards precision medicine.

Keywords: Abacavir, hypersensitivity, pharmacogenetics, HLA-B*57:01, precision medicine, SNP.

Abreviaturas

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ARN: Ácido ribonucleico

ART: Terapia antirretroviral combinada

AS-PCR: PCR específica de alelo

CPA: Células presentadoras de antígenos profesionales

CNVs: Variación en el número de copias

DRESS: Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos

EMA: Agencia Europea del Medicamento

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

GWAS: Estudio de asociación de genoma completo

HLA: Antígeno leucocitario humano

HERV: Retrovirus endógeno humano

HSP70: Proteína de choque térmico 70

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

WGS: Secuenciación del genoma completo

WES: Secuenciación del genoma completo

INTRODUCCION

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) es capaz de infectar y destruir los linfocitos T CD4 del hospedador generando una inmunodeficiencia. Este causa una infección caracterizada por un periodo asintomático variable, normalmente años, seguido de episodios de gravedad variable y creciente que puede acarrear la muerte del paciente si no es tratado (1). Durante el proceso de infección, el genoma de este virus (ARN, ácido ribonucleico, de cadena sencilla) es procesado por la transcriptasa inversa para sintetizar moléculas de ácido desoxirribonucleico (ADN) que pueden insertarse en el genoma de las células infectadas (2). El tratamiento consiste en la terapia antirretroviral combinada (ART) donde se combinan diferentes fármacos antirretrovirales para suprimir la replicación del VIH-1, aumentar los linfocitos niveles de linfocitos T CD4+, y así mantener la infección latente y disminuir la mortalidad de la misma (3).

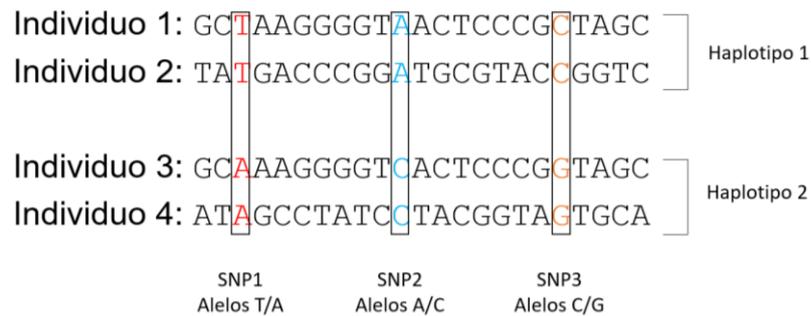
Como parte de la ART se suele emplear el fármaco antirretroviral abacavir. Este forma parte de la familia de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos formulado como un profármaco que, una vez activado por fosforilación, inhibe dicha transcriptasa inversa y así la replicación del virus (2). No obstante, el uso del abacavir está limitado por el desarrollo de una reacción de hipersensibilidad grave y común (4-8%) (2,4-7) caracterizada por la aparición de síntomas que incluyen: erupción cutánea, fatiga, fiebre, síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos y dolor abdominal) y síntomas respiratorios (disnea, tos). La interrupción del tratamiento detiene la evolución de estos síntomas, pero futuros contactos pueden provocar la reaparición de reacciones alérgicas potencialmente mortales (5).

Este síndrome de hipersensibilidad se ha relacionado extensamente con variantes genéticas de la familia de genes que codifican el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA, del inglés *human leukocyte antigen*), en especial con el *HLA-B* (6,8,9). En concreto, este tipo de variantes genéticas son los denominados polimorfismo de un solo nucleótido (SNP, del inglés *single nucleotide polymorphism*), que consiste en el cambio de una base nitrogenada por otra que afecta a un solo nucleótido de ADN y tiene al menos una frecuencia en la población >1% (**Figura 1A**) (10). Las versiones posibles que podemos

encontrar para cada SNP se denominan alelos. Durante la meiosis y recombinación de cromosomas, aquellos SNPs muy próximos entre sí tienden a coheredarse de manera conjunta en forma de bloques que se transmiten entre generaciones con una baja incidencia de recombinación. Este conjunto de SNPs que se coheredan en un mismo bloque se denominan haplotipo, y se encuentran en desequilibrio de ligamiento (8,11) (**Figura 1B**). Para el caso de los haplotipos de *HLA* se ha desarrollado una nomenclatura concreta (**Figura 2**).

La farmacogenética emerge como el estudio de las variantes genéticas que se asocian con la respuesta a fármacos tanto desde el punto de vista de la farmacodinamia, farmacocinética, como aparición de efectos adversos (12). Estas variantes con capacidad predictora de respuesta a tratamiento se denominan marcadores farmacogenéticos. La farmacogenética es una de las bases fundamentales de la medicina de precisión, que busca la caracterización de un individuo para adaptar la estrategia terapéutica de manera personalizada en base a su componente genético y/o conocer la predisposición a una enfermedad determinada (13). En el caso del tratamiento con abacavir, la aparición de reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales condicionadas por el componente genético del individuo hacen necesaria la implementación de protocolos de farmacogenética e identificación de marcadores genéticos para poder comenzar un tratamiento.

A)



B)

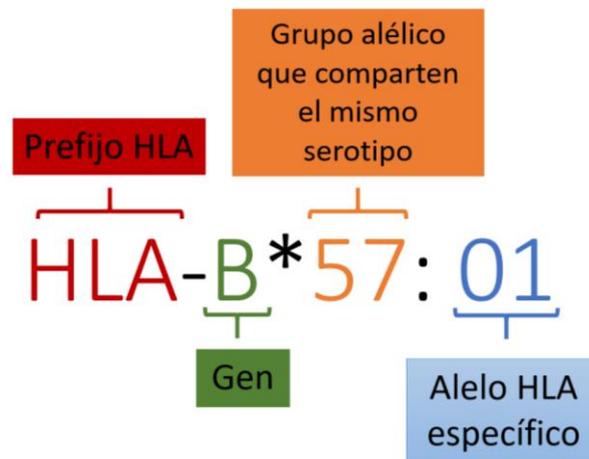


Figura 1. A) Polimorfismo de un solo nucleótido, haplotipo y alelo. **B)** Nomenclatura de haplotipos de los genes *HLA* (2).

OBJETIVOS

Los objetivos planteados en este Trabajo Fin de Grado son:

1. Realizar una revisión bibliográfica sobre el empleo de marcadores farmacogenéticos empleados en la terapia con abacavir.
2. Llevar a cabo una revisión crítica de la información recopilada, limitaciones, futuras perspectivas y aplicabilidad clínica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para el desarrollo de este trabajo se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed. Para ello, se empleó diferentes combinaciones de las siguientes palabras claves: *pharmacogenetics*, *abacavir*, y *hypersensitivity*. Las

publicaciones fueron seleccionadas si cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

- 1) Tipo de artículo, incluyendo Libros y Documentos, Ensayos Clínicos, Ensayo Controlado Aleatorio, Revisión Sistemática, Cartas, Artículo de Revista, Editorial.
- 2) Índice de impacto JCR, seleccionando artículos incluidos en los cuartiles Q1 y Q2.
- 3) Fecha de publicación, seleccionando artículos de los últimos diez años, incluyendo algunos anteriores encontrados a partir de otros artículos.

La adecuación de los resultados encontrados en base a los criterios planteados fue valorada de forma secuencial en base a 1) título, 2) resumen y 3) texto completo. Además, se emplearon las bases de datos públicas de referencia en farmacogenética como PharmGKB para complementar la búsqueda bibliográfica realizada.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. GENES *HLA* Y REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A ABACAVIR

La reacción de hipersensibilidad desencadenada por abacavir es considerada como “Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)”. El síndrome DRESS es potencialmente mortal y se caracteriza por una serie de manifestaciones dermatológicas, siendo característica la erupción morbiliforme eritematosa, y sistémicas, incluyendo alteraciones hematológicas, gastrointestinales, hepáticas, renales, cardíacas, neurológicas y endocrinas (6).

Las proteínas codificadas por los genes *HLA* son glucoproteínas de membrana responsables de presentar los antígenos a los linfocitos T, los cuales desencadenan la respuesta inmune. Su denominación se debe a su papel en el rechazo de tejidos extraños dado que cada persona mostrará unas moléculas HLA específicas diferentes de las presentes en el tejido de otro paciente (14). Dependiendo de la estructura y función de dichas proteínas, esta familia de genes se puede clasificar en tres subgrupos (**Tabla 1**).

Tabla 1. Clasificación de la familia de genes *HLA* (2,6,14).

Clase	Genes	Proteína codificante
Clase I	<i>HLA-A</i> <i>HLA-B</i> <i>HLA-C</i>	Se localizan en la superficie celular participando en la presentación de antígenos a las células T CD8+. Está compuesta por dos cadenas polipeptídicas (cadena α y cadena β)
Clase II	<i>HLA-DR</i> <i>HLA-DP</i> <i>HLA-DQ</i>	Solo se expresan en las células presentadoras de antígenos profesionales (CPA) y la mayoría de los péptidos son de origen exógeno. Presentan antígenos a las células T CD4+. Están compuestas por dos cadenas polipeptídicas (α y β) muy similares estructuralmente a las de la clase I.
Clase III	Localizados entre los genes de Clase I y Clase II	Moléculas del complemento, fundamental en la respuesta inmune, una citoquina: factor de necrosis tumoral alfa, TNF- α , y ERAP1.

1.1 HAPLOTIPO HLA-B*57:01 EN LA HIPERSENSIBILIDAD AL ABACAVIR

Se han planteado diferentes modelos para explicar los mecanismos subyacentes a las reacciones de hipersensibilidad a fármacos mediante la activación de células T dependiente de moléculas del HLA (**Tabla 2**). El modelo más apoyado para explicar la reacción de hipersensibilidad desencadenada por el abacavir es el modelo del repertorio alterado. El abacavir es capaz de unirse de forma no covalente a la molécula HLA-B dentro del surco de unión al antígeno durante su etapa de síntesis en el retículo endoplasmático en individuos que presentan el haplotipo HLA-B*57:01. Esta interacción produce cambios en la hendidura de unión a antígenos del HLA y se altera el conjunto de péptidos que pueden unirse al HLA, provocando la aparición de estas reacciones de hipersensibilidad graves (15). En concreto, esta unión aumenta la afinidad de unión de HLA a péptidos con una valina, alanina o isoleucina en el extremo C-terminal (**Figura 2**).

Tabla 2. Modelos de reacción de hipersensibilidad a fármacos (6).

Modelo	Mecanismo	Ejemplo
Modelo del hapteno/prohapteno	Un metabolito del fármaco se une covalentemente o se haptena con proteínas de alto peso molecular. Estas proteínas adquieren propiedades inmunogénicas y desencadenan una respuesta inmune mediada por la presentación de moléculas HLA a células T. Exposiciones reiteradas células T de memoria.	Penicilinas
Modelo p-i	El fármaco da lugar a una respuesta inmune específica cuando interactúa directamente con receptores del sistema inmune (incluyendo HLA) sin fase de sensibilización. La hipersensibilidad es independiente de la metabolización	Lidocaína
Modelo de repertorio alterado	El fármaco es capaz de alterar el repertorio de péptidos propios que se presentan a las células T al localizarse en un lugar específico de la hendidura de unión al antígeno de la molécula HLA.	Abacavir

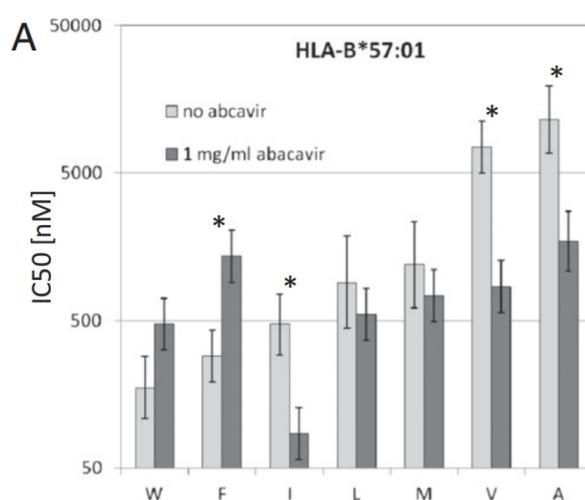


Figura 2. Afinidad de moléculas HLA frente a bibliotecas de péptidos con un determinado residuo en el extremo C-terminal en pacientes con haplotipo HLA-B*57:01 en ausencia y presencia de abacavir (11). En el eje X se representan los residuos C-terminales: triptófano (W), fenilalanina (F), isoleucina (I), leucina (L), metionina (M),

valina (V) y alanina (A). En el eje y se representa la concentración media inhibitoria (IC50). Las diferencias significativas se representan con asteriscos (15).

La relación existente entre el haplotipo HLA-B*57:01 y la reacción de hipersensibilidad a abacavir se describió por primera vez en 2002 en estudios independientes (7,8). En ellos se observó la presencia de este haplotipo en un 55% y 78% de los pacientes hipersensibles al abacavir. No obstante, estos estudios incluyeron mayoritariamente a poblaciones caucásicas con baja representación de mujeres. Además, los autores reconocen una serie de limitaciones como es haber subestimado las posibles reacciones a otros medicamentos diferentes a abacavir. Estudios posteriores incluyeron otras poblaciones como africanos, afrodescendientes e hispanos, en los que la frecuencia del HLA-B*57:01 era bastante menor (9). En hispanos se observó de nuevo la misma relación con las reacciones de hipersensibilidad al abacavir, pero no en poblaciones de ascendencia africana. Sin embargo, este estudio estuvo limitado por la elevada presencia de falsos positivos en poblaciones con pocos portadores de HLA-B*57:01 (16).

El diagnóstico de una reacción de hipersensibilidad puede resultar complicado por la gran variedad de sintomatología que también puede ocasionarse por otros cuadros clínicos (17). El diagnóstico incluye la historia clínica, examen físico, información sobre la reexposición y remisión, pruebas de laboratorio complementarias e investigaciones sobre el trastorno y la afectación de los órganos. Entre todas ellas, la prueba del parche es la más específica y clínicamente útil en la determinación de hipersensibilidad al abacavir (17). Esta se basa en la penetración del fármaco desde un parche hasta la epidermis y la aparición de reacciones de hipersensibilidad cutáneas en individuos hipersensibles (**Figura 3**). Mientras que el juicio clínico permite obtener una especificidad mayor (probabilidad de clasificar a un individuo sano como tal), la prueba del parche tiene mayor sensibilidad (probabilidad de identificar a un individuo hipersensible como tal) (18,19). Por ello, la aplicación de esta técnica en cribados de HLA-B*57:01 constituye una alternativa para reducir el número de falsos positivos en estos estudios.

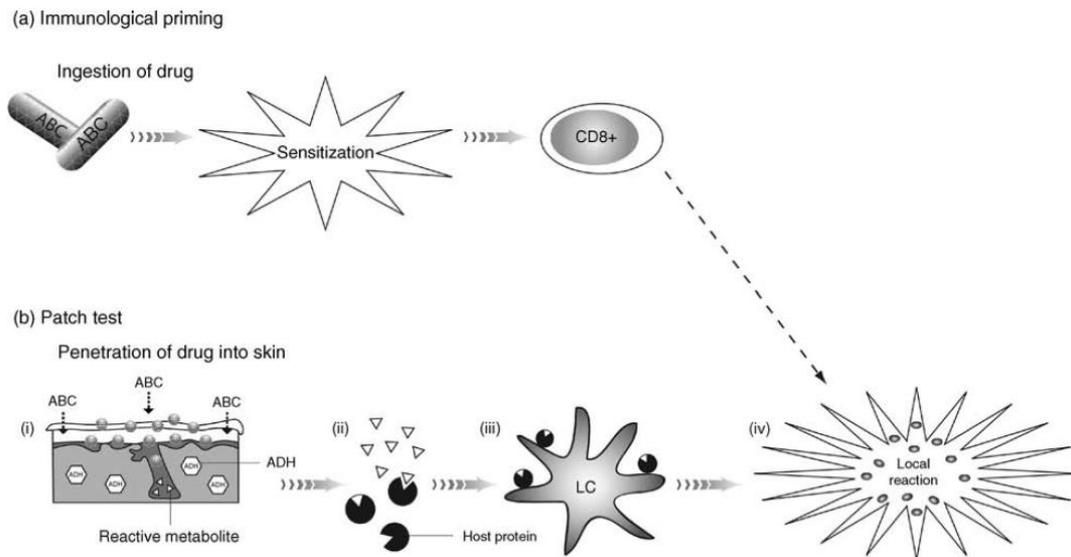


Figura 3. Esquema del modelo propuesto para la prueba del parche en la detección de hipersensibilidad al abacavir (17). (a) Tras la sensibilización, la prueba (b) se basa en la penetración del abacavir hasta la epidermis (i) donde se forma un metabolito del fármaco. Este se conjuga con proteínas del huésped para formar un antígeno. (iii) Las células epidérmicas de Langerhans reconocen dichos conjugados. Estas células presentan los antígenos a través de moléculas del HLA. (iv) La presentación de los antígenos provoca la migración de los linfocitos T CD8+ hacia la piel liberando citoquinas y quimiocinas proinflamatorias que provocan la respuesta localizada.

Por otro lado, la prevalencia del haplotipo HLA-B*57:01 varía de forma considerable entre distintas poblaciones (**Tabla 3**). La prevalencia tan baja encontrada en numerosas etnias ha llevado a cuestionar la utilidad del cribado de HLA-B*57:01. Sobre todo en poblaciones con recursos económicos limitados, donde podría sustituirse por la observación clínica o emplear la prueba del parche para confirmar retrospectivamente la hipersensibilidad a abacavir (20).

Tabla 3. Frecuencia del haplotipo HLA-B*57:01 en diferentes poblaciones (21).

Población	Rango de frecuencias de portadores de HLA-B*57:01 (%)
Europea	1,4-10,2
Latina	1,1-3,1
Africana	0,0-3,2
Oriente Medio	0,5-6,0
Mexicana	0,0-4,0
Asiática	0,0-6,7
India (Sudoeste asiático)	3,8-19,6

1.2 TÉCNICAS DE GENOTIPADO

Existen diferentes técnicas para detectar si un individuo es portador del haplotipo HLA-B*57:01. La técnica de referencia es la tipificación directa basada en la secuencia. Para ello se amplifica la región genómica correspondiente a HLA-B mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés *polymerase chain reaction*) y posteriormente se determinan los nucleótidos presentes en todas las posiciones de dicho gen, y, en base a ello, determinar los haplotipos que presenta el paciente. Esto permite la identificación de cualquier otra variante de este haplotipo. Sin embargo, el alto consumo de tiempo y recursos limita el uso de esta prueba para la identificación exclusiva del haplotipo HLA-B*57:01 (21). Como alternativa surge la PCR específica de alelo (AS-PCR). En este caso, los cebadores se diseñan específicamente para dicho haplotipo, de modo que no amplifican ningún otro alelo. Los resultados se expresan como “positivo” si es portador de HLA-B*57:01 o bien como “negativo” si no lo es (21). Los resultados obtenidos con AS-PCR mantienen una concordancia casi perfecta con los resultados de la tipificación basada en la secuencia y son consistentes entre los diferentes centros de análisis. (21)

El *screening* del haplotipo HLA-B*57:01 mediante estas técnicas ha demostrado una gran eficacia en la reducción de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad en individuos expuestos a abacavir (18,19) (**Figura 4**). Dada todas las evidencias reportadas que sustentan la relación entre la presencia del haplotipo HLA-B*57:01 y la hipersensibilidad a abacavir, instituciones

reguladoras del uso de medicamentos de referencia como la Agencia Europea del Medicamento (EMA) (22) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) (2,22), establecen la necesidad de realizar una prueba para determinar la presencia del haplotipo HLA-B*57:01 antes de comenzar un tratamiento con abacavir (**Tabla 4**).

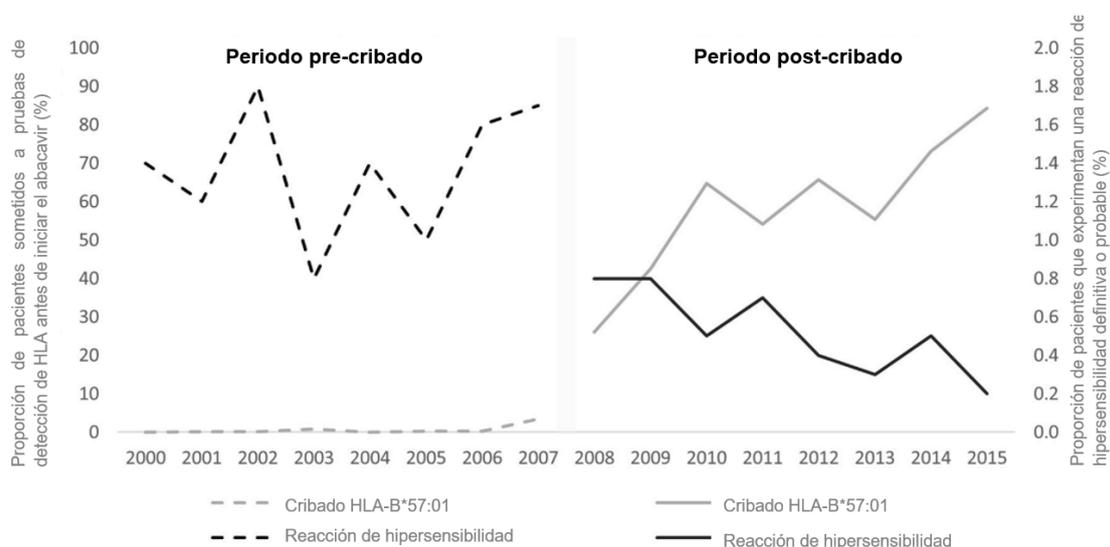


Figura 4. Tendencias en el cribado de HLA-B*57:01 e hipersensibilidad adjudicada por juicio clínico por año (23).

Tabla 4. Recomendaciones del empleo de abacavir en función de HLA-B*57:01 (2,24).

Genotipo	Implicaciones para medidas fenotípicas	Recomendaciones para abacavir	Nivel de evidencia
Ausencia de haplotipo *57:01	Riesgo bajo de hipersensibilidad al abacavir (~94% de los pacientes)	Usar abacavir según las pautas de dosificación estándar	Fuerte
Presencia de al menos un haplotipo *57:01	Riesgo aumentado de hipersensibilidad al abacavir (~6% de los pacientes)	No se recomienda utilizar abacavir	Fuerte

2. OTROS MARCADORES FARMACOGENÉTICOS

A pesar de todo lo expuesto, se han reportado pequeñas discrepancias respecto a los valores predictivos positivos y negativos de la determinación de HLA-B*57:01. El valor predictivo positivo se refiere a la probabilidad de presentar hipersensibilidad al abacavir por ser portador del haplotipo HLA-B*57:01, siendo el valor predictivo negativo la probabilidad de no experimentar dicha reacción al no ser portador del haplotipo (25). Algunos estudios han reportado valores predictivos positivos y negativos en torno a un 80% y 97%, respectivamente (7,18), pero en otros casos se han reportado valores predictivos positivos de tan solo un 45-55% (4,18). Estas diferencias pueden estar relacionadas con el método de diagnóstico de la hipersensibilidad, la población seleccionada, o bien la consideración de la administración conjunta de otros medicamentos. Además, cabría la posibilidad de que los péptidos que pueden unirse a la molécula de HLA ante la presencia del abacavir sean genéticamente polimórficos y solo puedan generar la hipersensibilidad en determinados pacientes. Asimismo, debe tenerse en cuenta la existencia de otros marcadores diferentes al HLA-B*57:01 implicados en la hipersensibilidad a abacavir como los indicados a continuación (7,18).

2.1 HLA-DRB1 y HLA-DQB1

A lo largo de la región genómica en la que se encuentra la familia de genes *HLA*, se ha descrito un importante desequilibrio de ligamiento de variantes genéticas. De esta manera, es posible definir haplotipos de mayor extensión que incluyen variantes en diferentes genes que se conocen como haplotipos ancestrales. Cada uno de estos haplotipos ancestrales puede incluir alelos específicos o, por el contrario, alelos presentes en diferentes haplotipos ancestrales. En el caso de HLA-B*57:01, este se encuentra en el haplotipo ancestral 57.1, donde podemos encontrar otros alelos/haplotipos como HLA-DRB1*0701 (HLA-DR7) y HLA-DQB1*0303 (HLA-DQ3) (**Tabla 5**) (8).

De este modo, un estudio realizado en 2002 (8) muestra una alta presencia en la población hipersensible a abacavir de los haplotipos HLA-B*57:01, HLA-DR7 y HLA-DQ3, siendo la frecuencia de todos ellos en torno a un 75%. No obstante, la presencia conjunta de estos tres haplotipos no se observó en ningún paciente

tolerante. Así, la tipificación de estos tres marcadores de manera conjunta demostró una mejor capacidad predictora con un valor predictivo positivo para hipersensibilidad al abacavir de un 100% y un valor predictivo negativo del 97%. Si bien es cierto que los resultados son prometedores, hay que considerar que el diagnóstico de la hipersensibilidad se basó en el juicio clínico, lo que podría limitar los resultados. Además, otro condicionante es la falta de diversidad étnica, siendo necesaria la realización de estudios que incluyeran poblaciones no caucásicas.

2.2 HCP5

El gen *HCP5* se localiza en la región codificante correspondiente al complejo mayor de histocompatibilidad de clase I entre los genes *MICA* y *MICB* y próximo a *HLA-B*. Se trata de un gen exclusivo de la especie humana que codifica un ARN no codificante compuesto en parte por la secuencia antisentido interna de un retrovirus endógeno humano (HERV, del inglés *human endogenous retrovirus*) (26) (**Tabla 5**). Los HERV son secuencias de ADN procedentes de retrovirus infecciosos exógenos integrados en células de la línea germinal que han perdido su capacidad de reinfectar (27). Se ha demostrado el papel regulador de *HCP5* en el sistema inmune, así como su relación con enfermedades autoinmunes y cáncer (26). En base a los patrones de desequilibrio de ligamiento, se ha identificado que el SNP rs2395029 localizado en *HCP5* se cohereda junto con HLA-B*57:01 (28). Así, se ha propuesto que esta variante actúe como *tag-SNP* de HLA-B*57:01, es decir, que el genotipado de este polimorfismo nos permita inferir si el individuo presenta o no el haplotipo *HLA-B* de riesgo. El genotipado de *HCP5* supone una gran ventaja con respecto a la tipificación de HLA-B*57:01 en términos económicos y sencillez, pero existen discrepancias respecto a si esta aproximación puede sustituir la tipificación de HLA-B*57:01 (28). Previamente se ha observado una sensibilidad del 100% y una especificidad del 99% para la presencia de HLA-B*57:01 cuando el individuo es portador del alelo G en comparación con el alelo T del SNP rs2395029. Así como un valor predictivo negativo del 100% y un valor predictivo positivo del 94%, respecto a la presencia de HLA-B*57:01. Por tanto, presentar este SNP implicaría una muy alta probabilidad de ser positivo para HLA-B*57:01 y, por ello, de tener un alto riesgo a desarrollar reacciones de hipersensibilidad (28). Sin

embargo, en la región del *HCP5* se ha descrito la presencia de variantes del número de copias (CNVs, del inglés *Copy Number Variations*) y depleciones (26). De este modo, si solo se emplea el genotipado de *HCP5* para determinar la presencia de HLA-B*57:01 podría obtenerse un resultado negativo para rs2395029, cuando en realidad hay una depleción del gen (29). Por otro lado, aunque se ha hablado de un desequilibrio de ligamiento completo (30), otros estudios sugieren lo contrario (28,29).

2.3 HSPA1L

Se ha identificado una región relacionada con el desarrollo de hipersensibilidad en el grupo de genes que codifican para las proteínas de choque térmico 70 (HSP70) (31). Dentro de los mismos se encuentra el gen *HSPA1L* (*HSP70-HOM*) que codifica una proteína HSP70 que protege a las proteínas de la agregación y regula el plegamiento de las recién traducidas (32) (**Tabla 5**). Además, las proteínas HSP70 participan en la presentación de antígenos exógenos a las células T CD8+ y en la respuesta inflamatoria mediada por citoquinas. Dado que el residuo 493 está localizado en el dominio de unión a péptido de la molécula HSC70, HSP70-HOM M493T puede afectar potencialmente a la unión de antígenos a las proteínas Hsp70 (31).

En este gen *HSPA1L* se ha descrito el SNP HSP70-Hom M493T donde el cambio de una timina por una citosina implica un cambio de metionina a treonina (M493T) (31). Un estudio realizado por Martin A. *et al* (31) investigó la presencia de este polimorfismo junto con HLA-B*57:01, mostrando que el empleo de ambos marcadores como herramienta de cribado supone una mejora para determinar la susceptibilidad a la hipersensibilidad frente a la determinación única de HLA-B*57:01. Así lo demuestran los valores predictivos negativos y positivos para la combinación de HLA-B*57:01 y este polimorfismo, que fueron de 93,8% y 99,5%, respectivamente. En este estudio también se evaluó la tipificación conjunta de HLA-DR7 y HLA-DQ3 junto con HLA-B*57:01, y, a pesar de que estos marcadores demostraron un valor predictivo positivo mayor (100%), el negativo fue ligeramente menor (98,4%).

2.4 ERAP1

ERAP1 es un gen que codifica para una aminopeptidasa que presenta un papel fundamental en el recorte de péptidos, proceso esencial para ajustar los péptidos a la longitud correcta requerida para su presentación en las moléculas del HLA de clase I (**Tabla 5**) (33). El extremo C-terminal de las proteínas que actúan como sustrato influye en la actividad de *ERAP1*, teniendo preferencia por aquellos péptidos con aminoácidos hidrófobos o aromáticos en el extremo C-terminal (como el triptófano, leucina, fenilalanina y valina) (5). Como se ha descrito previamente, abacavir afecta el repertorio de péptidos a los que se unen las moléculas codificadas por HLA-B*57:01, favoreciendo la unión de péptidos con valina o leucina, los cuales a su vez son los que presentan mayor afinidad ante el recorte de péptidos mediado por *ERAP1*. Además, un estudio reciente ha reportado que existen diferentes haplotipos para *ERAP1*, determinados por nueve SNPs, que codifican para enzimas con diferente actividad enzimática (alotipos), observando que aquellas con hipoactividad son más frecuentes en tolerantes. (5).

Tabla 5. Resumen de los marcadores farmacogenéticos implicados en la hipersensibilidad al abacavir.

Variación	Tipo de variación genética	Gen	Cromosoma	Localización*	Proteína codificada	Referencias
HLA-B*57:01	Haplotipo	<i>HLA-B</i>	6	6: 31353875-31357179	Cadena pesada de las moléculas HLA de clase I. Estas moléculas se encargan de presentar péptidos derivados del lumen del retículo endoplasmático. Se localizan en la superficie de casi todas las células.	(34)
HLA-DRB1*0701 (HLA-DR7)	Haplotipo	<i>HLA-DRB1</i>	6	6: 32578775-32589848	Cadena beta de las moléculas HLA de clase II. Moléculas formadas por una cadena alfa y otra beta, ambas ancladas en la membrana. Presentan péptidos derivados de proteínas extracelulares y se expresan en las CPA.	(35)
HLA-DQB1*0303 (HLA-DQ3)	Haplotipo	<i>HLA-DQB1</i>	6	6: 32659467-32666657	Cadena beta de las moléculas HLA de clase II. Estas moléculas están formadas por una cadena alfa y otra beta, ambas ancladas en la membrana. Presentan péptidos derivados de proteínas extracelulares y se expresan en las CPA.	(36)
rs2395029	SNP	<i>HCP5</i>	6	6: 31463180-31465809	ARN no codificante compuesto en parte por la secuencia antisentido interna de un HERV.	(37)
HSP70-Hom M493T	SNP	<i>HSPA1L</i>	6	6: 31809619-31815283	HSP70. Las proteínas de choque térmico estabilizan las proteínas existentes contra la agregación y median el plegamiento de las proteínas recién traducidas. Participan en la presentación de antígenos a las células T CD8+, así como en la respuesta de las citoquinas. El gen está situado en la región de HLA de clase III, con dos genes que también codifican isoformas de HSP70.	(32)
Alotipos deficientes	Haplotipos**	<i>ERAP1</i>	5	5: 96760273-96935983	Amino-peptidasa con un papel fundamental en el recorte de péptidos, proceso necesario para generar los péptidos de unión al HLA de clase I.	(33)

*Posición basada en el ensamblaje del genoma humano GRCh38.p13.

** Los haplotipos que definen el fenotipo hipoactivo o eficiente se basan en un estudio de Ombrello MJ, Kastner DL, Remmers EF. Endoplasmic reticulum-associated amino-peptidase 1 and rheumatic disease: genetics. *Curr Opin Rheumatol.* 2015. 27(4):349-356.

3. LIMITACIONES Y FUTURAS PERSPECTIVAS

La existencia de diferentes marcadores en desequilibrio de ligamiento con el haplotipo HLA-B*57:01 abre la posibilidad de realizar nuevos estudios en busca de marcadores farmacogenéticos que puedan complementar o incluso sustituir al genotipado de HLA-B*57:01. La identificación de estos otros marcadores presentados en este trabajo muestra una serie de ventajas al requerirse técnicas más baratas y sencillas (26), aunque estos SNPs no siempre están en desequilibrio perfecto con HLA-B*57:01 o no se encuentran en todos los individuos que generan hipersensibilidad (28,29). Sin embargo, esta última limitación está presente también con HLA-B*57:01 (8,28).

Además, en los estudios realizados hasta la actualidad suele haber sesgos por poblaciones y por sexo, pues se ha incluido mayoritariamente a hombres de poblaciones caucásicas (8,31). Asimismo, en muchos estudios el diagnóstico clínico de la reacción de hipersensibilidad no es del todo preciso, ya que este requiere de la combinación de diferentes técnicas como el juicio clínico y la prueba del parche (4,8). Por último, hay que tener en cuenta que la mayoría de los estudios realizados están centrados en HLA-B*57:01, y son pocos los realizados hasta el momento sobre el resto de marcadores farmacogenéticos a pesar de los altos tamaños muestrales empleados (200-1888 pacientes) (8,28,29,31). Por tanto, aunque HLA-B*57:01 no permite predecir con total certeza la hipersensibilidad al abacavir, el cribado de HLA-B*57:01 no es sustituible por ningún otro marcador. Son necesarios un mayor número de estudios, que a su vez corrijan las limitaciones de los realizados hasta el momento, para poder identificar nuevos marcadores farmacogenéticos de predicción de respuesta al abacavir con una evidencia clínica robusta.

La búsqueda de marcadores de reacción de hipersensibilidad a abacavir se ha centrado en los genes de la familia *HLA*, pero ello no implica que otros genes a puedan estar participando en esta reacción de hipersensibilidad. Por tanto, sería interesante llevar a cabo estudios farmacogenéticos sin ninguna hipótesis previa que permitan identificar variantes genéticas a lo largo de todo el genoma responsables de la hipersensibilidad al abacavir. Entre ellos encontramos los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, del inglés *genome-wide*

association study) y la secuenciación del genoma completo (WGS, del inglés *whole genome sequencing*), aproximaciones donde se analiza variantes genéticas a nivel genómico en busca de marcadores genéticos que ayuden a predecir la respuesta al tratamiento (38). Asimismo, la secuenciación de exomas (WES, del inglés *whole exome sequencing*) emerge como una alternativa más económica a WGS, pues se centra únicamente en analizar las regiones del genoma que codifican proteínas, dado que la mayoría de variantes genéticas patogénicas están situadas en los exones o regiones codificantes de los genes. (39). Hasta la actualidad no se ha realizado ningún estudio genómico sobre la respuesta de hipersensibilidad a abacavir, por lo que los GWAS, WGS o WES serían una alternativa en futuros estudios para descubrir los mecanismos moleculares subyacentes a estas reacciones de hipersensibilidad.

Conclusiones

1. Actualmente HLA-B*57:01 es el marcador farmacogenético con mayor evidencia clínica para la prevención de la reacción de hipersensibilidad al abacavir.
2. Se ha descrito otros marcadores farmacogenéticos con resultados prometedores que podrían completar el cribado de HLA-B*57:01.
3. Los estudios a nivel genómico permitirían conocer con mayor detalle los mecanismos subyacentes a la hipersensibilidad a abacavir y la identificación de nuevos marcadores farmacogenéticos.

Referencias

1. Talbot M. HIV infection. *Br Med J*. 2008;7(902):1–18.
2. Dean L, Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kane MS, et al. Abacavir Therapy and HLA-B*57:01 Genotype. *Med Genet Summ* [Internet]. 2015 [consultado 14 de marzo de 2021] 91(4):1–10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK315783/>
3. Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M. Incidence and Lethality of Immune Reconstitution Disease in HIV-Infected Patients Starting Antiretroviral Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(4):251–261.
4. Martin AM, Almeida C-A, Cameron P, Purcell AW, Nolan D, James I, et al. Immune responses to abacavir in antigen-presenting cells from hypersensitive patients. *Aids*. 2007;21(10):1233–1244.
5. Pavlos R, Deshpande P, Chopra A, Leary S, Strautins K, Nolan D, et al. New Genetic Predictors for Abacavir Tolerance in HLA-B*57:01 Positive Individuals. *Hum Immunol*. 2020;81(6):300–304.
6. Sukasem C, Puangpetch A, Medhasi S, Tassaneeyakul W. Pharmacogenomics of drug-induced hypersensitivity reactions: challenges, opportunities and clinical implementation. *Asian Pacific J Allergy Immunol*. 2014;32(2):111–123.
7. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, Shortino D, Baker KL, Spreen W, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet*. 2002;359(9312):1121–1122.
8. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet*. 2002;359(9308):727–732.
9. Hughes AR, Mosteller M, Bansal AT, Davies K, Haneline SA, Lai EH, et al. Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. *Pharmacogenomics*. 2004;5(2):203–211.
10. Polimorfismo [Internet]. [consultado 12 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Polimorfismo>
11. Haplotipo [Internet]. [consultado 12 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Haplotipo>
12. European Medicines Agency: EMEA/CHMP/ICH/437986/2006 - ICH Topic E15 Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-15-establish-definitions-genomic-biomarkers-pharmacogenomics-pharmacogenetics-genomic-data_en.pdf, Marzo 2021.
13. Kasztura M, Richard A, Bempong NE, Loncar D, Flahault A. Cost-effectiveness of precision medicine: a scoping review. *Int J Public Health*. 2019;64(9):1261–1271.
14. Pérez Arellano JL. Sisinio de Castro Manual de Patología general. 8ª ed. Barcelona: Elsevier; 2020.
15. Ostrov DA, Grant BJ, Pompeu YA, Sidney J, Harndahl M, Southwood S, et al.

- Drug hypersensitivity caused by alteration of the MHC-presented self-peptide repertoire. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(25):9959–9964.
16. Phillips EJ, Mallal SA. Pharmacogenetics of drug hypersensitivity. *Pharmacogenomics*. 2010;11(7):973–987.
 17. Shear NH, Milpied B, Bruynzeel DP, Phillips EJ. A review of drug patch testing and implications for HIV clinicians. *Aids*. 2008;22(9):999–1007.
 18. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina J-M, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 Screening for Hypersensitivity to Abacavir. *N Engl J Med*. 2008;358(6):568–579.
 19. Saag MS, Balu R, Phillips E, Brachman P, Martorell C, Burman W, et al. High sensitivity of human leukocyte antigen-B*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis*. 2008;46(7):1111–1118.
 20. Wan BP, Pyoeng GC, Song KH, Lee S, Jang HC, Jae HJ, et al. Should HLA-B*5701 screening be performed in every ethnic group before starting abacavir? *Clin Infect Dis*. 2009;48(3):365–367.
 21. Martin MA, Kroetz DL. Abacavir Pharmacogenetics – From Initial Reports to Standard of Care. *Pharmacotherapy*. 2013;33(7):765–775.
 22. abacavir - Drug Label Annotations [Internet]. [consultado 24 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA448004/labelAnnotation>
 23. Mounzer K, Hsu R, Fusco JS, Brunet L, Henegar CE, Vannappagari V, et al. HLA-B*57:01 screening and hypersensitivity reaction to abacavir between 1999 and 2016 in the OPERA® observational database: a cohort study. *AIDS Res Ther*. 2019;16(1):1.
 24. Martin MA, Klein TE, Dong BJ, Pirmohamed M, Haas DW, Kroetz DL. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for HLA-B genotype and abacavir dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(4):734–738.
 25. Rodríguez-Nóvoa S, García-Gascó P, Blanco F, González-Pardo G, Castellares C, Moreno V, et al. Value of the HLA-B*5701 allele to predict abacavir hypersensitivity in Spaniards. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007;23(11):1374–1376.
 26. Kulski JK. Long Noncoding RNA HCP5, a Hybrid HLA Class I Endogenous Retroviral Gene: Structure, Expression, and Disease Associations. *Cells*. 2019;8(5):480.
 27. Morandi E, Tanasescu R, Tarlinton RE, Constantinescu CS, Zhang W, Tench C, et al. The association between human endogenous retroviruses and multiple sclerosis : A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(2):1–18.
 28. Colombo S, Rauch A, Rotger M, Fellay J, Martinez R, Fux C, et al. The HCP5 Single-Nucleotide Polymorphism: A Simple Screening Tool for Prediction of Hypersensitivity Reaction to Abacavir. *J Infect Dis*. 2008;198(6):864–867.
 29. Melis R, Lewis T, Millson A, Lyon E, Mcmillin GA, Slev PR, et al. Copy Number Variation and Incomplete Linkage Disequilibrium Interfere with the HCP5 Genotyping Assay for Abacavir Hypersensitivity. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2012;16(9):1111–1114.
 30. De Bakker PIW, McVean G, Sabeti PC, Miretti MM, Green T, Marchini J, et al. A

- high-resolution HLA and SNP haplotype map for disease association studies in the extended human MHC. *Nat Genet.* 2006;38(10):1166–1172.
31. Martin AM, Nolan D, Gaudieri S, Almeida CA, Nolan R, James I, et al. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(12):4180–4185.
 32. HSPA1L heat shock protein family A (Hsp70) member 1 like [Homo sapiens (human)] [Internet]. [consultado 15 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3305>
 33. ERAP1 endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 [Homo sapiens (human)] [Internet]. [consultado 18 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/51752>
 34. HLA-B major histocompatibility complex, class I, B [Homo sapiens (human)] [Internet]. [consultado 19 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3106>
 35. HLA-DRB1 major histocompatibility complex, class II, DR beta 1 [Homo sapiens (human)] [Internet]. [consultado 19 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3123>
 36. HLA-DQB1 major histocompatibility complex, class II, DQ beta 1 [Homo sapiens (human)] [Internet]. [consultado 19 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3119>
 37. HCP5 HLA complex P5 [Homo sapiens (human)] [Internet]. [consultado 19 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10866>
 38. Estudio de asociación de genoma completo (GWAS) [Internet]. [consultado 2 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Estudio-de-asociacion-de-genoma-completo>
 39. Jelin AC, Vora N. Whole Exome Sequencing: Applications in Prenatal Genetics. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45(1):69–81.