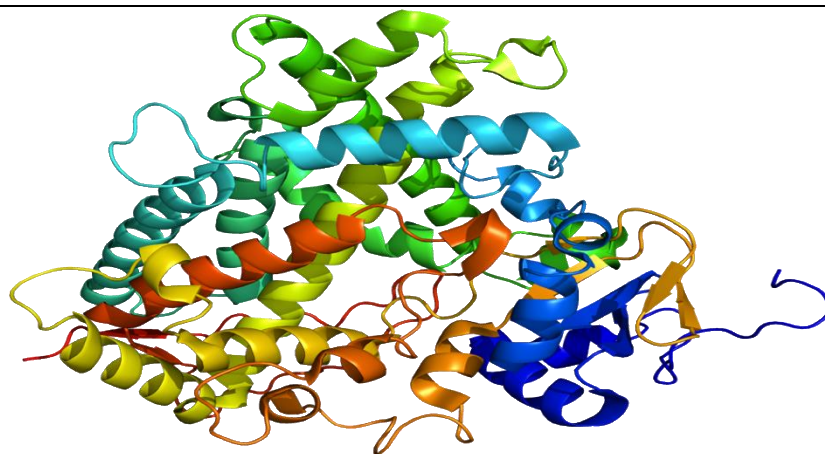


Departamento de parasitología, ecología y genética - Área de genética

Universidad de La Laguna - Facultad de Farmacia

Importancia de la Farmacogenética en el tratamiento de pacientes con infección por VIH



Alumno: Alejandro Hernández Modino - Alu0100785371@ull.edu.es

Tutor: Dr. Mariano Nicolás Hernández Ferrer - mnhdez@ull.es

San Cristobal de La Laguna, Junio 2017

INDICE:

ABSTRACT:	1
RESUMEN:	2
OBJETIVOS:	3
METODOLOGÍA:	3
INTRODUCCIÓN:	4
EFAVIRENZ:	7
TENOFOVIR:	9
ABACAVIR:	11
INDINAVIR ATAZANAVIR:	12
MARAVIROC:	15
CONCLUSIÓN:	17
BIBLIOGRAFÍA:	18

ABSTRACT:

The acquired immune deficiency syndrome (AIDS) is caused by the human immunodeficiency virus (HIV). It is a virus which is capable of infecting T-lymphocyte, reducing its number and jeopardizing the immune system, what it means that other opportunistic infections could become mortal in patients infected by this virus, their lifetime depends on the subtype of HIV which has caused the infection

In the last years, many medications have been developed. They act in different phases of the viral replication cycle (transformation of the viral RNA in viral DNA, insertion of viral DNA into the genetic material of the cell, fusion between the coat of the virus and the plasmatic membrane, recognition of glycoproteins from the virus with cellular coreceptor) avoiding the replication. These treatments do not heal, but they stop the evolution of the infection and the disease. Nonetheless, they have shown many side effects in some patients because of the genotype for specific genes. Most of the time, these side effects are linked to the inefficacy of our metabolism to metabolize the drug, what is addressed to high concentration level in blood and a major toxicity. In others patients, the result of using certain drugs develops side effects which affect to the health which is jeopardized. Pharmacogenetic helps to determine the genotype which represents our genes in patients and it allows us not also the right election of the drug, but only the correct dose to have an improved answer to the therapy.

This paper shows some of the medications used with more frequency in therapy to patients with the infection. (Efavirenz, Tenofovir, Maraviroc, Abacavir, Indinavir and Atazanavir) and all the variants links to the genes which produce toxicity of the drugs. This allows to advice about what kind of medication is better if we focus in the genetic material of the patient

RESUMEN:

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida es una enfermedad causada por la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se trata de un lentivirus que es capaz de infectar linfocitos T CD4+ reduciendo su número y debilitando el sistema inmune, lo que permite que otras infecciones oportunistas puedan llegar a ser mortales en pacientes infectados por este virus, siendo el tiempo de vida de los pacientes dependiente del subtipo de VIH que les haya causado la infección.

En los últimos años se han desarrollado diversos antirretrovirales que actúan en distintas fases del ciclo infectivo del virus (transcripción de ARN viral a ADN viral, inserción del ADN viral en el material genético celular, fusión de la envoltura del virus con la membrana plasmática, maduración de los viriones y anclaje del VIH a los correceptores del linfocito), evitando su replicación. Estos tratamientos han conseguido no curar, pero sí frenar el desarrollo del virus y la enfermedad. No obstante, todos ellos han presentado efectos adversos en determinados pacientes en función del genotipo para determinados genes. En la mayoría de los casos, estos efectos adversos se deben a la ineficaz metabolización del fármaco, lo que conlleva un aumento de su concentración en plasma y una aumentada toxicidad. En otros, a la aparición de reacciones adversas poniendo en peligro la salud del paciente. La Farmacogenética permite la determinación del genotipo de estos genes en los pacientes y aconsejar no solo con la elección del retroviral más eficaz y seguro, sino la dosis correcta para obtener una mejor respuesta.

En este trabajo se han estudiado algunos de los antirretrovirales más utilizados en el tratamiento de esta enfermedad (Efaviren, Tenofovir, Maraviroc, Abacavir, Indinavir y Atazanavir) y los genes/variantes asociados a la toxicidad de los mismos, lo que permite llevar a cabo la recomendación del antirretroviral en función del genotipo del paciente.

OBJETIVOS:

El objetivo de este trabajo es destacar la importancia de la Farmacogenética como herramienta terapéutica para proporcionar un tratamiento adecuado en pacientes de SIDA con fármacos antirretrovirales.

METODOLOGÍA:

Se ha realizado una revisión bibliográfica de diversos artículos científicos en revistas de gran impacto, la base de datos del National Center for Biotechnology Information (NCBI) y páginas oficiales como el Center for Disease Control and prevention (CDC), U.S. Department of Health & Human Services (HHS) y la European Agency of Medicaments (EMA). Las palabras claves utilizadas en buscadores como Google académico y en el NCBI han sido: VIH, therapy, pharmacogenetic, Efavirenz, Tenofovir Inidinavir, Atazanvir, Maraviroc y Abacavir.

INTRODUCCIÓN:

A principios de la década de los 80, el mundo se enfrentó a una enfermedad que emergía entre la cultura homosexual, pero que poco a poco fue extendiéndose a todos los sectores de la población, el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). El agente causante de la misma, el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), un retrovirus, fue aislado por primera vez en el año 1983 (Barré-Sinoussi y cols., 1983) El análisis de un gran número de aislados puso de manifiesto una enorme heterogeneidad genética del VIH a la vez que señalaba un posible origen del virus (Sharp y cols., 2001). Si bien existen tres grupos de VIH (M, N y O), el 98% de las infecciones humanas se deben a VIH-1 del grupo M, que a su vez muestran una enorme variabilidad, siendo el epicentro de la misma la República Democrática del Congo (Vidal y cols., 2000). Dada la variabilidad encontrada y a pesar de la alta tasa de evolución del VIH, es posible que el virus haya estado circulando entre humanos durante muchos años antes del conocimiento de su existencia. De hecho, aplicando un reloj molecular, el ancestro común de las cepas M se ha datado aproximadamente por el año 1920 (Korber y cols., 2000; Worobey y cols., 2008)

El origen del virus parece estar en los virus SIV (virus de inmunodeficiencia en simios). Así desde 1989, año de la primera cita del hallazgo del virus SIVcpz en dos chimpancés cautivos de Gabón que mostraban una estrecha relación filogenética con el VIH (Peeters y cols., 1989), son numerosos las citas de hallazgos de este virus en la especie *Pan troglodytes troglodytes* del centro de África (Peeters y cols., 1992; (Gao y cols., 1999; Corbet y cols., 2000) en donde se establece su origen a partir de la recombinación genética de otros virus SIV que adquieren una estructura genómica capaz de infectar a simios y humanos y producir inmunodeficiencia en células T CD4+, lo que implicaría que la enfermedad es más antigua que la aparición del VIH (Sharp y Hahn, 2010).

La transmisión del virus se debe al contacto de ciertos fluidos corporales (sangre, semen, líquido preseminal, secreciones rectales, secreciones vaginales y leche materna) con membranas, mucosas o tejido dañado. Las prácticas sexuales de riesgo han sido la principal causa de transmisión, siendo la comunidad homosexual la más afectada. Otra vía de

transmisión del virus es debido a transfusiones sanguíneas entre pacientes infectados por el VIH. (<https://www.cdc.gov/hiv/spanish/basics/transmission.html>.)

La infección es tratada por antirretrovirales que controlan la infección, este tratamiento debe ser tomado durante toda la vida del paciente. Son 6 las diferentes familias de fármacos que se encuentran relacionados con las diferentes fases de replicación del virus. (<https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/21/58/medicamentos-contr-el-vih-autorizados-por-la-fda>)

En la figura 1 se detalla el ciclo vital del virus y los pasos que interrumpen los fármacos:

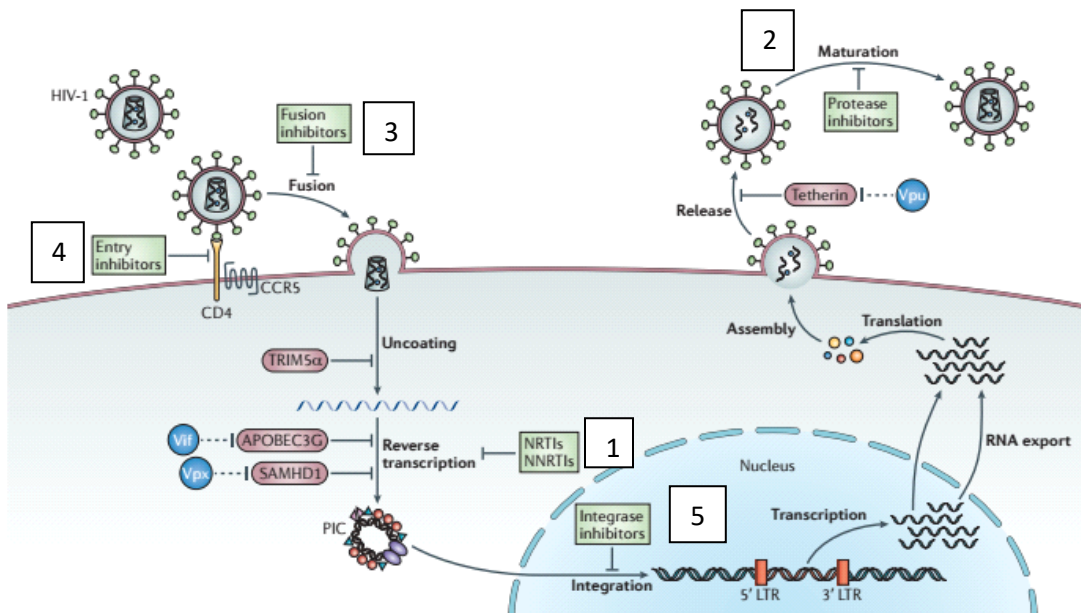


Figura 1- Esquema de la replicación viral (Barré-Sinoussi, Ross y Delfraissy 2013).

En la figura 2 se puede observar los distintos antirretrovirales agrupados por familias.

- **1-Inhibidores la transcriptasa inversa análogos de los nucleótidos (ITIN) e inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleótidos (ITINN):** Estas dos familias de fármacos interfieren con la transcriptasa inversa del virus impidiendo la transformación del ARN viral en ADN.

- **2-Inhibidores de la proteasa (IP):** Este grupo de medicamentos impide la acción de la enzima evitando la maduración proteica, impidiendo la formación de virus infecciosos.
- **3-Inhibidores de fusión(IF):** El virus utiliza una glicoproteína, la gp41 para unirse a la membrana de la célula, este fármaco impide esa unión.
- **4-Inhibidores de entrada(IE):** Impiden que el correceptor CCR5 se ancle a la glicoproteína 120 viral para su posterior entrada en la célula.
- **5-Inhibidores de las integrasas(II):** El ADN vírico producido por la transcriptasa inversa necesita ser integrado en el núcleo celular para su multiplicación, estos medicamentos impiden este paso.

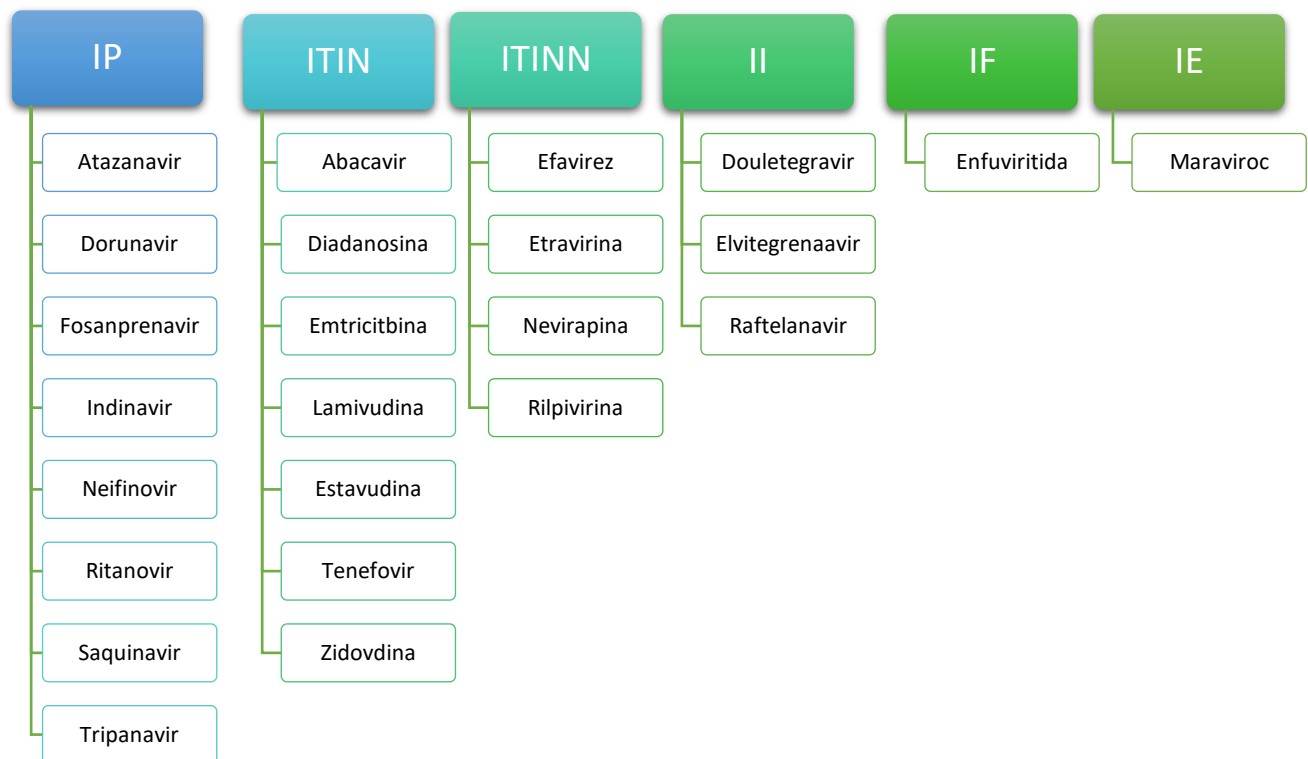


Figura 2- Fármacos perteneciente de las distintas familias de antirretrovirales.
 (<https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/21/58/medicamentos-contra-el-vih-autorizados-por-la-fda>)

El uso de estos fármacos ha demostrado a lo largo de los años su eficacia frente a la reducción del número de copias del virus en los pacientes, frenando así su desarrollo y haciendo más complicada su transmisión a otras personas. No obstante, no todos los pacientes no solo no manifiestan mejoría con estos fármacos sino que algunos presentan efectos

adversos. Así, por ejemplo, se han observado disfunciones renales en algunos pacientes tratados con Tenofovir (Rodríguez-Nóvoa y cols.,2010).

En algunos casos ,la causa de estos efectos adversos se asocia a diferencias en la concentración plasmática del fármaco, como es el caso del Efavirenz para el que no existe una dosis estándar universal (Desta y cols., 2007). En muchos de estos casos, las diferencias individuales se asocian a variantes genéticas de algunos genes que codifican enzimas que tienen que ver con el metabolismo del fármaco. Es por ello por lo que la Farmacogenética, el estudio de la respuesta a un fármaco del paciente en función de su genotipo, ha alcanzado en los últimos años una enorme relevancia en el campo de la Medicina, siendo su principal objetivo optimizar el tratamiento a nivel individual para conseguir una terapia más eficiente y segura: elección de fármaco y dosis adecuada para el paciente indicado.

EFAVIRENZ:

El Efavirenz pertenece a la familia de los ITNN, cuyo mecanismo de acción se debe a la inhibición de la transcriptasa viral al unirse a su centro activo. Su metabolismo es llevado a cabo por las enzimas microsomales CYP450 (citocromo p 450) . Estas enzimas se encargan del metabolismo de los xenobióticos, cuyo objetivo es convertir dicha sustancia ajena al organismo, en su metabolito más hidrosoluble para su posterior eliminación. El CYP450 presenta diversas formas denominadas isoenzimas de las cuales, las encargadas en la eliminación del Efavirenz son CYP2B6 y CYP3A4 (Fellay y cols, 2002). Tras su transformación en 8 hidroxiefavirenz por la isoenzima 2B6 (Mutlib y cols., 1999) es conjugada con el ácido glucurónico por la Uridinadifosfato Glucuroniltransferasa (UGT). El Efavirenz inhibe diferentes isoenzimas (2C9, 2C19, y 3A4) e induce su propio metabolismo (Csajka y cols., 2003).

Se han encontrado diferencias interindividuales en las concentraciones plasmáticas del fármaco, provocando fracaso terapéutico o reacciones adversas neurológicas(Desta y cols., 2007). Ver tabla 1.

Concentración Efavirenz	Efecto
1 mg/L <	Fracaso terepéutico
1-4 mg/L	Acción antirretroviral
>4 mg/L	Efectos adversos sobre el sistema nervioso central

Tabla 1- relación concentración-efecto del Efavirenz (Martín., 2012).

La metabolización, como hemos mencionado anteriormente, es orquestada por las diferentes enzimas del CYP 450, siendo la más importante la CYP 2B6 que es la encargada del 90% del aclaramiento renal (Fellay y cols., 2002).

El gen que codifica la enzima presenta un gran número de polimorfismos, siendo el más destacado un cambio de guanina a timina en el codón 516. Otra mutación relevante es el cambio de adenina a guanina en el codón 785. Estas variaciones genéticas desembocan en un descenso de la actividad catalítica, aumentando las concentraciones plasmáticas y produciendo efectos adversos indeseados como mareos, alucinaciones insomnio, agitación entre otros (Desta y cols., 2007). La prevalencia de la mutación del codón 516 es bastante frecuente en poblaciones de descendencia africana. La distribución por etnias de este polimorfismo está reflejada en la tabla 2.

Población	Frecuencia
Sub Sahariana	45.5%
Afroamericana	46.7%
Hispana	27.3%
Europea	21.4%
Asiática	17.4%

Tabla2 -Frecuencia del alelo de riesgo G→T en el codón 516 del gen CYP 2B6, en distintas poblaciones.

(Rakhmanina y Van den Anke, 2010).

Los pacientes que poseen genotipo de metabolizador lento (CYP2B6 516 G→T), presentan un 95% de probabilidades de sufrir concentraciones muy altas del fármaco (Rotger y *cols.*, 2007).

Otros polimorfismos genéticos en genes que codifican isoenzimas que metabolizan el fármaco, producen también concentraciones plasmáticas elevadas. Por ejemplo, la enzima CYP2A6 que transforma el Efavirenz en 7 hidroxiefavirenz puede presentar formas alternativas de la enzima como la CYP2A6*9B y la CYP2A6*17 (Kwara y *cols.*, 2009).

TENOFOVIR:

El Tenofovir es una prodroga que se administra en su forma inactiva en comprimidos, su principio activo es el tenofovir disoproxil fumarato que necesita de una última fosforilación para su activación. (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000419/human_med_001144.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).

Su excreción renal muestra variabilidad interindividual. Un fallo en la eliminación conduce a un mecanismo nefrotóxico asociado con enfermedad tubular del riñón (Rodríguez-Nóvoa y *cols.*, 2010). El fármaco, a través del corriente sanguíneo, es introducido en las células tubulares del riñón por los transportadores aniónicos OAT1 y OAT3. Para la expulsión a la luz del túbulo, utiliza las proteínas transportadoras MRP2 y la MRP4 (Rodríguez-Novo y *cols.*, 2009). Ver figura 3.

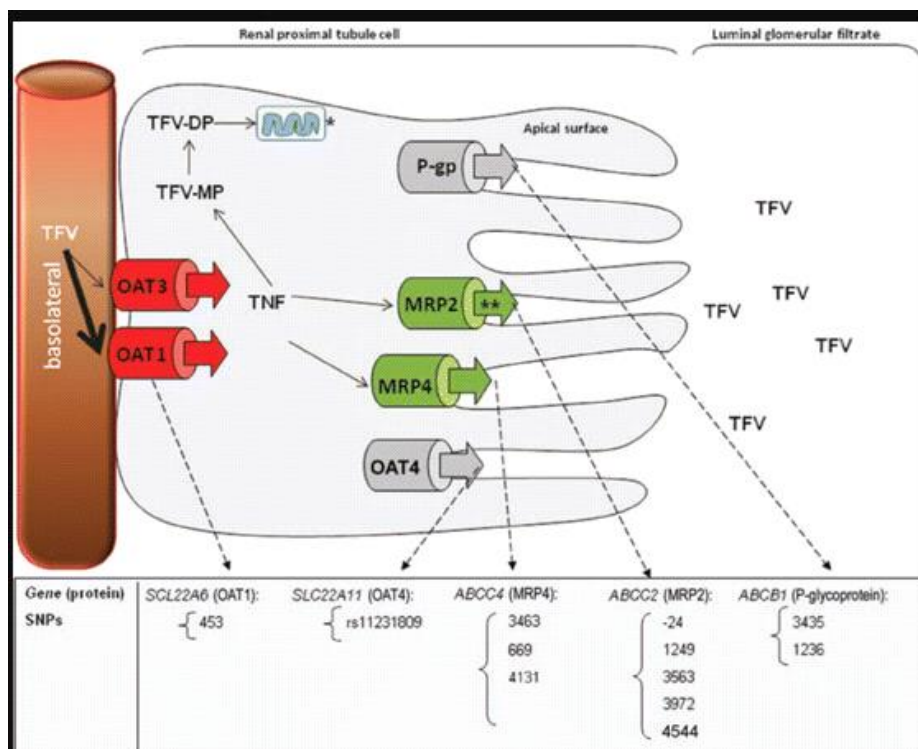


Figura 3 - Proceso de absorción del Tenofovir donde se representan los transportadores utilizados a nivel del riñón. (Rodríguez-novoa y cols., 2009).

Estas proteínas transportadoras son codificadas por los genes ABCC2 y ABCC4 que presentan polimorfismo asociados a concentraciones elevadas del antirretroviral (Kiser. y cols.,2008; Manosuthi y cols., 2014). En un estudio realizado por Kiser y cols. (2008), los autores corroboraron la asociación del polimorfismo ABCC4 3463 A-> G con una aclaramiento renal inferior al del genotipo salvaje. Otro estudio realizado por Manosuthi y cols. (2014) asoció la mutación ABCC2 -24 CC a concentraciones elevadas en comparación con el genotipo CT o TT. Rodríguez- Nóvoa y cols. (2010) estimaron que los pacientes con 160 ng/ml de Tenofovir en sangre tenían 4.8 veces más posibilidades de sufrir fallo en las secreciones tubulares.

También se ha sugerido la importancia de la asociación de polimorfismos en los genes ABCC2 y ABCC10 en las concentraciones del fármaco. Una mutación en el exón 1 del ABCC10 se traduce en un cambio de aminoácido de isoleucina a tirosina. Si bien no se ha podido confirmar dado el tamaño de la población estudiada, la mutación presente en ABCC2 (T → C) en el codón 24 , en unión con la mutación mencionada anteriormente, parecen estar asociadas a un aumento de las concentraciones de Tenofovir y por tanto ser

variantes de riesgo de padecer fallo en las secreciones tubulares del riñón. (Pushpakom y cols., 2011).

ABACAVIR:

El Abacavir es un análogo nucleosídico que pertenece al grupo de fármacos anti VIH ITIN.

Su uso se ha asociado con el desarrollo del síndrome de hipersensibilidad producido por el sistema inmunológico (Norcross y cols.,2012) Los primeros síntomas aparecen a las 6 semanas de haber comenzado el tratamiento y son: fiebre, rash cutáneo, síndrome gastrointestinal, etc. La salud del paciente mejora con la interrupción inmediata del tratamiento y es necesario un tratamiento sintomático (Dean, 2012).

La causa de esta reacción adversa es el alelo HLA-B*5701 (Norcross y cols.,2012), puede observarse en la tabla 4 el riesgo de desarrollar el cuadro de hipersensibilidad debido a la presencia del alelo. HLA-B*5701 pertenece a la familia de genes encargados del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Esta familia se divide en 3 grupos:I, II y III. La existencia de este gen en las diferentes poblaciones se puede observar en la tabla 3.

Población	Frecuencia
Europeos	6-7%
Afro americanos	2-3%
Norte thailandia India	20%
Sudasiáticos y africanos	No se han encontrado indicios del gen

Tabla 3 - Distribución del alelo HLA-B*5701 en diferentes poblaciones (Martin y cols., 2014).

Presencia HLA-B*5701	Genotipo	Fenotipo
Negativa	X/X	Bajo riesgo de hipersensibilidad
Positiva	X/5701 ó 5701/5701	Alto riesgo de hipersensibilidad

Tabla 4- Probabilidad de desarrollar hipersensibilidad según la presencia del alelo HLA-B*5701 (Martin y cols., 2014).

La presencia de este alelo se ha asociado a una carga de ARN viral inferior a la normal durante el proceso asintomático de la enfermedad, e incluso se ha observado que en muchos casos la infección no evoluciona a SIDA (Fellay *y cols.*, 2007; Migueles *y cols.*, 2000).

La FDA estadounidense recomienda un test genético antes de comenzar el tratamiento con Abacavir, para así reducir el riesgo de desarrollar el cuadro de hipersensibilidad (Cargnin *y cols.*, 2014). Una de las opciones es secuenciar el DNA en busca del HLA-B*5701, esta técnica es cara y bastante costosa y nos aporta información irrelevante (Martin *y cols.*, 2014).

Una segunda opción es realizar una PCR específica de alelo. Esta prueba, como la anterior, es determinante en la presencia del alelo (Martin *y cols.*, 2014).

Hay una tercera opción que se basa en la identificación de un polimorfismo de único nucleótido (SNP), concretamente del rs2395029 localizado a 100kb de distancia del gen HLA-B. La presencia de la variante tiene un poder predictivo del 94% de la presencia del alelo HLA-B*5701 (Martín *y cols.*, 2014).

INDINAVIR ATAZANAVIR:

Todos los Inhibidores de la Proteasa (IP) han sido determinados como inhibidores de la Uridinadifosfato Glucuroniltransferasa (UGT) (Zhang *y cols.*, 2005), lo que relaciona el uso de Atazanavir e Indinavir con la disminución de la actividad enzimática capaz de llegar a producir hiperbilirrubinemia (Hammer *y cols.*, 1997).

La bilirrubina, que es el producto del catabolismo del grupo hemo de la hemoglobina, es eliminada por la enzima UGT en un proceso llamado glucuronidación (Tukey y Strassburg, 2000). La excreción está modificada debido a los metabolitos producidos por la CYP3A4 del Indinavir y Atazanavir, ya que son también sustratos de la UGT (Balani *y cols.*, 1996; Zhang *y cols.*, 2005) produciendo un aumento de la bilirrubina indirecta en sangre (Zucker *y cols.*, 2001). En concreto, la isoenzima UGT1A1 es la encargada de la excreción de estas sustancias. La actividad de la enzima también se puede ver modificada por la enfermedad de Gilbert o alelos disfuncionales.

La prevalencia de la enfermedad de Gilbert es del 5-10% de la población (Strassburg y cols. 2000; Beutler y cols., 1998) y produce una disminución del 30% de la actividad enzimática de la UGT1A1, produciendo en muchos casos, ictericia (Bosman y cols., 1995). Esta enfermedad hereditaria es debido a una inserción extra de Timina-Adenina en la TATA box. El genotipo salvaje posee solo 6 parejas de TA, en cambio el alelo disfuncional posee 7. Así, el UGT1A1*28 es el alelo que produce el síndrome de Gilbert (Bosman y cols., 1995). Otros alelos, como el UGT1A1*37 (8 TA en la TATA box) y UGT1A1*6 (cambio de arginina a glicina en la posición 71 de la región codificante) (Boyd y cols., 2006) también son disfuncionales y están asociados con el aumento de bilirrubina indirecta en el uso de estos medicamentos.

La frecuencia de estos alelos difiere entre poblaciones de modo que el alelo *28 se encuentra en alta frecuencia en población caucásica, afroamericana y en menor medida en la asiática. Por el contrario, el alelo *37 se halla preferentemente en poblaciones africanas mientras que el alelo *6 sólo se encuentra en poblaciones del este asiático (Japón, China y Corea (Barbarino y cols., 2014). La frecuencia alélica está reflejada en la tabla 5.

Población	Alelo	Frecuencia
Africana	UGT1A1*37	0.02-0.07 %
Caucásica	UGT1A1*28	0.26-0.31%
Afroamericana	UGT1A1*28	0.42-0.56%
Asiática	UGT1A1*28	0.09-0.16%
Asiática(China, Corea, Japón)	UGT1A1*6	0.23, 0.23, 0.13 (respectivamente)

Tabla 5 - Frecuencia de los distintos alelos del locus UGT asociados a una disminución de la actividad enzimática(Barbarino y cols., 2014).

Los pacientes que presentan genotipos homocigotos disfuncionales en el tratamiento con Atazanavir: UGT1A1*28/28, UGT1A1*28/37 o UGT1A1*37/37 la probabilidad de interrumpir el tratamiento no es elevada, la ictericia que puede llegar a desarrollarse suele

cursar sin producir situaciones tóxicas para el paciente (Lubomirov R. y cols., 2011). En cambio, la posibilidad de desarrollar hiperbilirrubinemia cuando hay heterocidad disfuncional es bastante baja (Gammal y cols., 2016).

Con el uso del Indinavir, los homocigotos para UGT1A1*28 también cursa con un aumento de bilirrubina, pero al igual que el Atazanavir, no presenta niveles tóxicos (Rotger M y cols., 2005). En cambio, cuando el paciente presenta heterocidad de UGT1A1 *6 los valores de bilirrubina alcanzados son tóxicos (>2.5 mg / dl) (Boyd y cols., 2006).

Aunque el aumento de la bilirrubina en plasma no tiene por qué ser un factor preocupante, se ha observado que a concentraciones elevadas, la infectividad del VIH es menor ya que la bilirrubina guarda una analogía con un inhibidores de la proteasa viral, el L-700,417. (McPhee y cols., 1996). En la figura 4 y 5 se puede observar la analogía entre la bilirrubina y el inhibidor L-700,417.

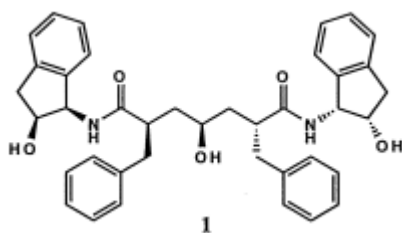


Figura 4 - L-700,417 inhibitor, (McPhee y cols., 1996)

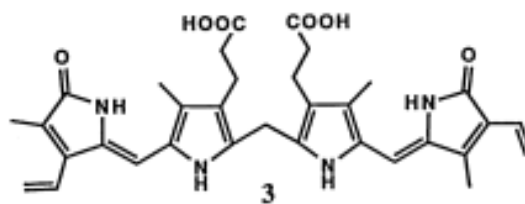


Figura 5- bilirrubina, (McPhee y cols., 1996)

MARAVIROC:

Este fármaco es un Inhibidor de la Entrada (IE) utilizado exclusivamente en el tratamiento por infecciones del VIH-1. Se trata de un antagonista del receptor CCR5 de la superficie de las células CD4 especialmente de las T-HELPER.

Es el único fármaco en el mercado que bloquea la fusión de la glicoproteína gp120 del virus con el receptor mencionado, inhibiendo la entrada del agente infeccioso en la célula e impidiendo la replicación en los pacientes. Es utilizado individualmente de manera profiláctica.

(<https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/factsheets/21/58/medicamentos-contra-el-vih-autorizados-por-la-fda>)

La dosis diaria de Maraviroc no supera los 300 mg y es administrado dos veces al día en dosis de 150 mg cuando es suministrado en asociación con otro antirretroviral. El fármaco es metabolizado por la CYP3A4 y la CYP3A5. El resultado de la transformación por la CYP3A5 es un producto de oxigenación metabólica denominado M1 (Walker y cols., 2005).

Se ha observado asociación entre diferentes variantes del gen CYP3A5 y concentraciones plasmáticas de M1. Así, las isoformas de la enzima CYP3A5*2, CYP3A5*3, CYP3A5*6 y CYP3A5*7 muestran nula o muy baja actividad enzimática, siendo el CYP3A5*1 el que mayor actividad presenta (Hustert y cols., 2001; Kuehl y cols., 2001).

Al igual que en casos anteriores la frecuencia de la expresión de la enzima muestra diferencias entre etnias. Los americanos de origen europeo presentan en su mayoría el alelo CYP3A5*3 siendo el 80-90% de ellos no expresores de la proteína (Van Schaik y cols., 2002). En cambio, los afroamericanos, en su gran mayoría, sí expresan la enzima ya que al menos presentan un alelo CYP3A5*1 y el 45% de ellos homocigotos. (Xie y cols., 2004).

Durante un estudio farmacocinético realizado por Lu y cols. (2014), se administraron dosis de 300 mg Maraviroc a 3 grupos de 8 personas cada uno, y se determinó las concentraciones de Maraviroc a las 32 horas. En la tabla 6 se puede observar los resultados según la actividad enzimática del paciente.

Grupo	Alelos	Concentraciones plasmáticas de Maraviroc
Homocigoto disfuncional	CYP3A5*3,CYP3A5*6, CYP3A5*7	2099 ng*h/ml
Heterocigoto	CYP3A5*1/(alelo disfuncional)	1761 ng*h/ml
Homocigoto funcional	CYP3A5*1/CYP3A5*1	1238 ng*h/ml

Tabla 6 – Relación de concentración de Maraviroc en plasma y diferentes genotipos para la enzima CYP3A5 (Lu y cols., 2014)

En el estudio se observó que la diferencia entre el homocigoto funcional y el disfuncional era de un 41% menos de Maraviroc para el funcional y un 66% más de aclaramiento renal (Lu y cols., 2014)

En la figura 7 se puede observar como el genotipo que presentan los pacientes influye en la administración de una dosis de Maraviroc , ya que su transformación en M1 por la CYP3A5, muestra grandes diferencias interindividuales

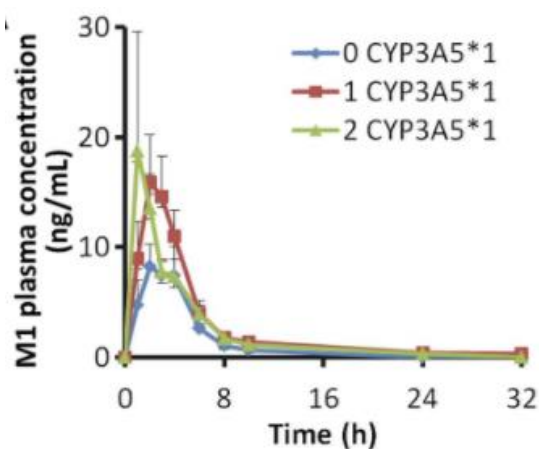


Figura 7 – Concentración de M1 plasmática en el tiempo con distintos genotipo del alelo CYP3A5*1 (Lu y cols., 2014)

En la Tabla 7 se observan las diferentes C_{ave} de Maraviroc obtenidas para cada grupo de estudio y como la presencia del alelo funcional está asociado a una metabolización más rápida del fármaco. Jacqmin y cols. (2013) estimaron que la $C_{mín}$ es de 50 ng/ml y la C_{ave} debe ser superior a 100 ng/ml

Grupo	0 CYP3A5*1 (n=8)	1 CYP3A5*1 (n=8)	2 CYP3A5*1 (n=8)
C_{ave} (ng/ml)	175 (126–207)	147 (103–214)	103 (90–117)
$C_{ave} < 100$ ng/ml	0% (0/8)	25% (2/8)	50% (4/8)

Tabla 7- C_{ave} de Maraviroc dependiendo del número de alelos CYP3A5*1 en cada grupo estudiado y el porcentaje de sujetos que no llega a la C_{ave} necesaria (Lu y cols., 2014)

Se observa que los pacientes homocigotos disfuncionales no presentan C_{ave} inferiores a la que el fármaco muestra efecto. En los grupos heterocigotos y homocigoto funcional muestran que un 25% y 50% respectivamente no llegan a la C_{ave} para tener efecto antivírico. Se estima que a los homocigotos para CYP3A5*1 la dosis de fármaco administrada son insuficientes, esto incluye a la casi mitad de los afroamericanos (Lu y cols., 2014).

CONCLUSIÓN:

El estudio realizado nos ayuda a comprender la influencia del genotipo en la respuesta del paciente a diferentes fármacos antirretrovirales. Hemos podido observar como distintos polimorfismos están asociados una gran variedad de respuestas interindividuales.

El uso de Efavirenz y Tenofovir presenta concentraciones elevadas que producen efectos indeseados. En cambio, el Maraviroc puede no llegar a alcanzar la concentración para presentar efecto terapéutico. Por otro lado, el Indinavir Atazanavir y Abacavir producen reacciones adversas que deben interrumpir el tratamiento.

La Farmacogenética nos aporta la información necesaria para realizar tratamientos optimizados y evitar la aparición de efectos indeseados. El futuro de la medicina avanza hacia el estudio de los genes con el fin de aumentar la efectividad terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA:

- Balani S K, Woolf E J, Hoagland V L, Sturgill M G, Deutsch P, Yeh K C, Lin J H. 1996. Drug Metab Dispos.;24:1389–1394.

Barbarino JM, Haidar CE, Klein TE, Altman RB. 2014 PharmGKB summary: very important pharmacogene information for UGT1A1. Pharmacogenet. Genomics. ;24:177–183.

- Barré-Sinoussi, Françoise, Anna Laura Ross, and Jean-François Delfraissy. 2013. “Past, Present and Future: 30 Years of HIV Research.” Nature Reviews Microbiology 11(12): 877–83.
- Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dautet C, Axler-Blin C, Vézinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L.. 1983. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)
- Beutler E, Gelbart T, Demina A. Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95:8170–817
- Bosma P.J., Chowdhury J.R., Bakker C., Gantla S., de Boer A, Oostra BA, Lindhout D, Tytgat GN, Jansen PL, Oude Elferink RP. 1995. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. N Engl J Med. ;333(18):1171–5
- Boyd MA, Srasuebkul P, Ruxrungtham K, Mackenzie PI, Uchaipichat V, Stek M, Lange JM, Phanuphak P, Cooper DA, Udomuksorn W, Miners JO.2006. Relationship between hyperbilirubinaemia and UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) polymorphism in adult HIV-infected Thai patients treated with indinavir. Pharmacogenet Genomics

- Cargnin S., Jommi C., Canonico P.L., Genazzani A.A., Terrazzino S. 2014. Diagnostic accuracy of HLA-B*57:01 screening for the prediction of abacavir hypersensitivity and clinical utility of the test: a meta-analytic review. *Pharmacogenomics*.15(7):963–76
- Csajka C, Marzolini C, Fattinger K, Décosterd LA, Fellay J, Telenti A, Biollaz J, Buclin T. 2003. Population pharmacokinetics and effects of efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Pharmacol Ther*. 73: 20-30.
- Center for Disease Control and prevention (CDC): <https://www.cdc.gov/hiv/spanish/basics/transmission.html>.
- Corbet S., y cols. 2000. Env sequences of simian immunodeficiency viruses from chimpanzees in Cameroon are strongly related to those of human immunodeficiency virus group N from the same geographic area. *J. Virol*. 74, 529–534.
- Dean, Laura. 2012. “Abacavir Therapy and HLA-B * 57 : 01 Genotype Drug : Abacavir.” 91(4): 1–7.
- Desta Z, Saussele T, Ward B, Bliedernicht J, Li L, Klein K, Flockhart DA, Zanger UM.. 2007. Impact of CYP2B6 polymorphism on hepatic efavirenz metabolism in vitro. *Pharmacogenomics*. 8(6):547–558
- European Agency of Medicament (EMA): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000419/human_med_001144.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

- Fellay J, Marzolini C, Meaden ER, Back DJ, Buclin T, Chave JP, Decosterd LA, Furrer H, Opravil M, Pantaleo G, Retelska D, Ruiz L, Schinkel AH, Vernazza P, Eap CB, Telenti A; Swiss HIV Cohort Study. 2002. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study. *Lancet*. 359: 30-36
- Fellay J., Shianna K.V., Ge D., Colombo S., Ledergerber B, Weale M, Zhang K, Gumbs C, Castagna A, Cossarizza A, Cozzi-Lepri A, De Luca A, Easterbrook P, Francioli P, Mallal S, Martinez-Picado J, Miro JM, Obel N, Smith JP, Wyniger J, Descombes P, Antonarakis SE, Letvin NL, McMichael AJ, Haynes BF, Telenti A, Goldstein DB. 2007. A whole-genome association study of major determinants for host control of HIV-1. *Science*.;317(5840):944–7
- Gao F, Bailes E, Robertson DL, Chen Y, Rodenburg CM, Michael SF, Cummins LB, Arthur LO, Peeters M, Shaw GM, Sharp PM, Hahn BH. 1999. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature* 397, 436–441.
- Gammal RS, Court MH, Haidar CE, Iwuchukwu OF, Gaur AH, Alvarellos M, Guillemette C, Lennox JL, Whirl-Carrillo M, Brummel SS, Ratain MJ, Klein TE, Schackman BR, Caudle KE, Haas DW . 2016. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for UGT1A1 and Atazanavir Prescribing. *99(4):363-9*
- Hammer S M, Squires K E, Hughes M E, Grimes J M, Demeter L M, Currier J S, Eron J J, Feinberg J E, Balfour H H, Deyton L R, , Chodakewitz JA, Fischl MA. 1997. *N Engl J Med*.;337:725–73
- Hustert E, Haberl M, Burk O, Wolbold R, He YQ, Klein K, Nuessler AC, Neuhaus P, Klattig J, Eiselt R, Koch I, Zibat A, Brockmüller J, Halpert JR, Zanger

UM, Wojnowski L. 2001. The genetic determinants of the CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics* 11:773–779

- Jacqmin P, Wade JR, Weatherley B, Snoeck E, Marshall S, and McFadyen L. 2013. Assessment of maraviroc exposure-response relationship at 48 weeks in treatment-experienced HIV-1-infected patients in the MOTIVATE studies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2:e64
- Kiser JJ, Aquilante CL, Anderson PL, King TM, Carten ML, Fletcher CV. 2008. Clinical and genetic determinants of intracellular tenofovir diphosphate concentrations in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 47:298–303.
- Korber B., Muldoon M., Theiler J., Gao F., Gupta R., Lapedes A., Hahn B. H., Wolinsky S., Bhattacharya T. 2000. Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. *Science* 288, 1789–1796.
- Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, Watkins PB, Daly A, Wrighton SA, Hall SD, Maurel P, Relling M, Brimer C, Yasuda K, Venkataramanan R, Strom S, Thummel K, Boguski MS, Schuetz E. 2001. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet* 27:383–391
- Kwara A, Lartey M, Sagoe KW, Rzek NL, Court MH. 2009. CYP2B6 (c.516G-->T) and CYP2A6 (*9B and/or *17) polymorphisms are independent predictors of efavirenz plasma concentrations in HIV-infected patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2009 Apr;67(4):427–436

- Lubomirov R, Colombo S., Di Iulio J, Ledergerber B, Martinez R, Cavassini M, Hirschel B, Bernasconi E, Elzi L, Vernazza P, Furrer H, Günthard H F, Telenti A. 2011 Association of pharmacogenetic markers with premature discontinuation of first-line anti-HIV therapy: an observational cohort study. *J. Infect. Dis.* 203, 246–257
- Lu, Yanhui, Edward J Fuchs, Craig Walter Hendrix, y Namandje N Bumpus. 2014. “Cytochrome P450 3A5 Genotype Impacts Maraviroc Concentrations in Healthy Volunteers.” *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals:* 1796–1802.
- Manosuthi W, Sukasem C, Thongyen S, Nilkamhang S, Sungkanuparph S. 2014. ABC2*1C and plasma tenofovir concentration are correlated to decreased glomerular filtration rate in patients receiving a tenofovir-containing antiretroviral regimen. *J Antimicrob Chemother* 69:2195–2201.
- MARTÍN, Almudena SÁNCHEZ. 2012. “Terapia Personalizada en la Infección por el VIH: : Aplicación de Criterios Farmacocinéticos Y Farmacogenéticos.” : 364.
- Martin M A, Hoffman J M, Freimuth RR, Klein TE, Dong BJ, Pirmohamed M, Hicks J K, Wilkinson R M, Haas D W y Kroetz D L. 2014. “Supplemental Material Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for HLA-B Genotype and Abacavir Dosing: 2014 Update. Departments of Bioengineering and Therapeutic Sciences University of California , San Department of Pharmace.” (415).
- Mcphee F, Caldera P S, Bemis G W, Mcdonagh A F, Kuntz I D y Craik C S, 1996. “Bile Pigments as HIV-1 Protease Inhibitors and Their Effects on HIV-1 Viral Maturation and Infectivity in Vitro.” *The Biochemical Journal* 320: 681–86.

- Migueles S.A., Sabbaghian M.S., Shupert W.L., Bettinotti M.P., Marincola FM, Martino L, Hallahan CW, Selig SM, Schwartz D, Sullivan J, Connors M. 2000. HLA B*5701 is highly associated with restriction of virus replication in a subgroup of HIV-infected long term nonprogressors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.*;97(6):2709–14
- Mutlib AE, Chen H, Nemeth GA, Markwalder JA, Seitz SP, Gan LS, Christ DD. 1999. Identification and characterization of efavirenz metabolites by liquid chromatography/mass spectrometry and high field NMR: species differences in the metabolism of efavirenz. *Drug Metab Dispos.* ;27(11):1319–1333
- Norcross M.A., Luo S., Lu L., Boyne M.T., Gomarteli M, Rennels AD, Woodcock J, Margulies DH, McMurtrey C, Vernon S, Hildebrand WH, Buchli R. 2012. Abacavir induces loading of novel self-peptides into HLA-B*57: 01: an autoimmune model for HLA-associated drug hypersensitivity. *AIDS.*;26(11):F21–9.
- Peeters M, Honoré C, Huet T, Bedjabaga L, Ossari S, Bussi P, Cooper RW, Delaporte E. 1989. Isolation and partial characterization of an HIV-related virus occurring naturally in chimpanzees in Gabon. *AIDS* 3(10):625-30.
- Peeters M., Fransen K., Delaporte E., Van den Haesevelde M., Gershy-Damet G.-M., Kestens L., van der Groen G., Piot P. 1992. Isolation and characterization of a new chimpanzee lentivirus (simian immunodeficiency virus isolate cpz-ant) from a wild-captured chimpanzee. *AIDS* 3, 625–630
- Pushpakom, Sudeep P. Neill J. Liptrott, Sonia Rodríguez-Nóvoa, Pablo Labarga, Vincent Soriano, Marta Albalater, Elizabeth Hopper-Borge, Stefano Bonora, Giovanni Di Perri, David J. Back, Saye Khoo, Munir Pirmohamed, y Andrew Owen, 2011. “Genetic Variants of ABCC10, a Novel Tenofovir Transporter, Are Associated with Kidney Tubular Dysfunction.” *Journal of Infectious Diseases* 204(1): 145–53.

- Rakhmanina, Natella Y., y John N. van den Anker. 2011. “Efavirenz in the Therapy of HIV Infection.” *National Institutes of Health* 6(1): 95–103.
- Rodríguez-Nóvoa, Sonia, y Vicente Soriano Vázquez. 2008. “Farmacogenética de La Respuesta Al Tratamiento Antirretroviral.” *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 26: 10–17.
- Rodríguez-Novoa S, Labarga P, Soriano V. 2009. Pharmacogenetics of tenofovir treatment. *Pharmacogenomics* 10:1675–1685.
- Rodríguez-Nóvoa S, Labarga P, D'Avolio A, Barreiro P, Albalade M, Vispo E, Solera C, Siccardi M, Bonora S, Perri GD, Soriano V. 2010. Impairment in kidney tubular function in patients receiving tenofovir is associated with higher tenofovir plasma concentrations. *AIDS* 24:1064–1066. Rotger M, Taffe P, Bleiber G, Günthard HF, Furrer H, Vernazza P, Drechsler H, Bernasconi E, Rickenbach M y Telenti A. 2005. Gilbert syndrome and the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia. *192(8):1381-6.*
- Rotger M, Tegude H, Colombo S, Cavassini M, Furrer H, Decosterd L, Blievernicht J, Saussele T, Günthard HF, Schwab M, Eichelbaum M, Telenti A, Zanger UM. 2007. Predictive value of known and novel alleles of CYP2B6 for efavirenz plasma concentrations in HIV-infected individuals. *Clin Pharmacol Ther.*;81(4):557–566.
- Sharp PM, Bailes E, Chaudhuri RR, Rodenburg CM, Santiago MO, Hahn BH. 2001. The origins of acquired immune deficiency syndrome viruses: where and when? *356(1410): 867–876*
- Sharp PM and Hahn BH. 2010. The evolution of HIV-1 and the origin of AIDS. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 365 (1522): 2487-2494.

- Strassburg C P, Manns M P. *J Hepatol.* 2000;33:476–479.
- Tukey RH, Strassburg CP. 2000. Human UDP-glucuronosyltransferases: metabolism, expression, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 40:581–61
- Van Schaik RH, van der Heiden IP, van den Anker JN, and Lindemans J. 2002. CYP3A5 variant allele frequencies in Dutch Caucasians. *Clin Chem* 48:1668–1671.
- Vidal N, Peeters M, Mulanga-Kabeya C, Nzilambi N, Robertson D, Ilunga W, Sema H, Tshimanga K, Bongo B, Delaporte E. 2000. Unprecedented degree of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) group M genetic diversity in the Democratic Republic of Congo suggests that the HIV-1 pandemic originated in Central Africa. *JAMA* 284(22):10498-507.
- Walker DK, Abel S, Comby P, Muirhead GJ, Nedderman AN, and Smith DA (2005) Species differences in the disposition of the CCR5 antagonist, UK-427,857, a new potential treatment for HIV. *Drug Metab Dispos* 33:587–595
- Worobey M, Gemmel M, Teuwen DE, Haselkorn T, Kunstman K, Bunce M, Muyembe JJ, Kabongo JM, Kalengayi R, Marck E, Gilbert MT & Wolinsky SM. 2008. Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. *Nature* 455, 661–664
- Xie HG, Wood AJ, Kim RB, Stein CM, y Wilkinson GR. 2004. Genetic variability in CYP3A5 and its possible consequences. *Pharmacogenomics* 5:243–272.
- Zhang D, Chando TJ, Everett DW, Patten CJ, Dehal SS, Humphreys WG. 2005. In vitro inhibition of UDP glucuronosyltransferases by atazanavir and other HIV

protease inhibitors and the relationship of this property to in vivo bilirubin glucuronidation. *Drug Metab. Dispos.* 33, 1729–1739

- Zucker SD, Qin X, . Rouster S D, Yu F, . Green R M, Keshavan P,*Feinberg J Y Sherman K E. 2001. Mechanism of indinavir-induced hyperbilirubinemia. *98(22): 12671–12676*
- U.S. Department of Health & Human Services (HHS):
<https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/21/58/medicamentos-contras-el-vih-autorizados-por-la-fda>