

DIFERENCIAS GENOTÍPICAS EN *CYP3A4*, *CYP3A5* y *MDR1* ENTRE ESPAÑOLES Y OTRAS POBLACIONES RELACIONADAS: INFLUENCIA EN LA RESPUESTA TERAPÉUTICA

G Gervasini Rodríguez, JA Carrillo Norte, J Benítez Rodríguez
Centro de Farmacovigilancia de Extremadura

OBJETIVO. El objetivo de este estudio fue detectar diferencias genotípicas entre españoles y otras poblaciones caucásicas en cuanto a la presencia de polimorfismos genéticos en los genes del citocromo P450 *CYP3A4* y *CYP3A5* y en el gen *MDR1*, que codifica para el transportador glicoproteína P.

MÉTODOS. Mediante técnicas de PCR asociada a digestión enzimática (PCR-RFLP) y técnicas de secuenciación, se determinó en 111 voluntarios sanos la presencia de las variantes alélicas más comunes en la población blanca: *CYP3A4**1B, *CYP3A5**3 y *MDR1* C3435T.

RESULTADOS. Las frecuencias alélicas observadas (0,04 para *CYP3A4**1B, 0.90 para *CYP3A5**3 y 0.51 para C3435T) estuvieron dentro de los valores normales descritos en caucásicos. Sin embargo, un 2,7% de los sujetos analizados resultaron ser homocigotos *wild type* *CYP3A5*, un genotipo muy infrecuente en otros sujetos blancos. Además, el análisis de los diferentes haplotipos *CYP3A4*-*3A5* reveló la existencia de 2 subgrupos poblacionales atípicos: el primero comprendiendo a sujetos homocigotos *wild type* para ambos genes, y un segundo grupo que portaba la combinación genotípica más defectuosa encontrada hasta ahora en caucásicos (*CYP3A4**1A/*1B-*CYP3A5**3/*3). Estos 2 subgrupos representaron el 3.6% de los individuos analizados, un porcentaje 3 veces más alto que el detectado en poblaciones relacionadas. Respecto al polimorfismo *MDR1* C3435T, se encontró que las frecuencias genotípicas observadas se distribuían de la misma manera entre todas las posibles combinaciones de genotipos *CYP3A4*-*3A5*.

CONCLUSIONES. Si bien no encontramos particularidades en la distribución del polimorfismo C3435T de *MDR1* en la población española, la alta incidencia de sujetos homocigotos *wild type* para *CYP3A4* y *CYP3A5*, así como el elevado número de individuos observado portando variantes defectuosas en estos dos genes, podría tener repercusiones en la respuesta terapéutica, en concreto a aquellos fármacos metabolizados por alguna de estas enzimas. Por ejemplo, se sabe que los requerimientos de dosis de inmunosupresores como tacrolimus en pacientes transplantados, se correlacionan con el genotipo 3A5 del paciente.¹ Dados los atípicos genotipos de *CYP3A4*-*3A5* encontrados en la población estudiada, es posible sugerir que la respuesta terapéutica de estos sujetos a ciertos fármacos pueda mostrar discrepancias con la de otras poblaciones a priori genéticamente cercanas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Haufroid V y cols. (2004) The effect of *CYP3A5* and *MDR1* (ABCB1) polymorphisms on cyclosporine and tacrolimus dose requirements and trough blood levels in stable renal transplant patients. *Pharmacogenetics* 14: 147-154