

Asociación de los polimorfismos *rs4149056* y *rs2306283* del gen *SLCO1B1* y la susceptibilidad al desarrollo de daño hepático en pacientes con tuberculosis pulmonar del noreste de México.

Oscar Ramos-Silva^{a,b}, Myrna Yeveerino-Gutiérrez^b, Viviana Mata-Tijerina^a, Beatriz Silva-Ramírez^{a*}

^aCentro de Investigación Biomédica del Noreste (CIBIN-IMSS), 2 de Abril #501, Col. Independencia, Monterrey, N.L. México.

^bUniversidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Ciencias Químicas, División de Estudios de Posgrado, Vicente Guerrero s/n Col. Treviño, Monterrey, N.L. México.

*E-mail sibeear2002@yahoo.es.

Palabras clave: polimorfismos, haplotipo, hepatotoxicidad.

Introducción

Las variantes polimórficas no sinónimas *rs4149052* y *rs2306283* y los haplotipos que conforman (*1A, *1B, *5 y 15*) se han asociado con efectos en la farmacocinética de la rifampicina y en el desarrollo de toxicidad hepática en el tratamiento de primera línea antituberculoso en poblaciones asiáticas¹⁻², dichos polimorfismos son étnicamente diversos y se encuentran en poblaciones mestizas³⁻⁴; en México y específicamente en Nuevo León no existen antecedentes sobre el estudio de los polimorfismos *rs2306283* y *rs4149056* del gen *SLCO1B1*; este estudio nos permite analizar y determinar la asociación entre los haplotipos mencionados del gen *SLCO1B1* con el desarrollo de hepatotoxicidad, durante el tratamiento antituberculoso de primera línea en pacientes mexicanos del estado de Nuevo León.

Metodología

Se incluye una cohorte de 247 pacientes con TBP (Tuberculosis Pulmonar) de los cuales 7 desarrollaron hepatotoxicidad después del tratamiento. Mediante punción venosa se obtuvieron 3 ml de sangre, se extrajo el DNA (FlexiGene Kit), determinando calidad y cantidad (NanoDrop 2000). La discriminación alélica se realizó con sondas TaqMan® (Applied Biosystem, 7500 Fast). La construcción y análisis de los haplotipos se efectuó mediante los programas SNPstats y SHEsis, determinando las frecuencias haplotípicas, valores *p*, odds ratio (OR), desequilibrio de enlace (*D'*) y *R*².

Resultados y discusión

Las frecuencias génicas y alélicas se encontraron en Equilibrio de Hardy Weinberg (EHW). En la Tabla 1 se muestran los 4 haplotipos que conforman los genotipos. Al comparar las frecuencias de dichos haplotipos en las poblaciones estudiadas encontramos que no existen diferencias significativas con el desarrollo de hepatotoxicidad.; Dos diferentes estudios (Li *et al*, Sun *et al*.) reportaron al haplotipo*15 asociado a hepatotoxicidad en población asiática⁵⁻⁶, la baja frecuencia de este haplotipo en nuestra población de estudio (0.9%) podría explicar la baja tasa de hepatotoxicidad en los pacientes (2.83%), comparada con otras poblaciones del mundo donde se presenta entre el 30-40% de los pacientes que inician el tratamiento estándar.

Tabla 1. Frecuencias haplotípicas del gen *SLCO1B1*

Haplotipo SLCO1B1	Frec.		Valor p	Odds Ratio [95% IC]
	A>G	T>C		
*1A	A	T	0.403	0.625 [0.207-1.894]
*1B	G	T	0.119	2.354 [0.777-7.130]
*5	A	C	-	-
*15	G	C	0.223	-

A>G (Alelos del SNP *rs2306283*), T>C (Alelos del SNP *rs4149052*), Frec. TB (Frecuencia en los pacientes tuberculosos), Frec. HPTX (Frecuencia en los pacientes con hepatotoxicidad).

Los resultados de las asociaciones entre los factores de riesgo como (edad, sexo, comorbilidades, IMC, pérdida de peso, factores de riesgo y tipo de infección) y el desarrollo de hepatotoxicidad se muestran en Tabla 2, determinando una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de infección y la presencia de hepatotoxicidad pero con una pobre correlación ente dichas variables.

Tabla 2. Asociación factores de riesgo

FACTOR DE RIESGO	r	R ²	F	Sig.
EDAD	.018	.001	.081	.776
SEXO	.023	.001	.127	.772
TIPO DE INFECCIÓN	.137	.019	4.678	.032
COMORBILIDAD	.021	.001	.111	.739
DISMINUCIÓN DE PESO	.024	.001	.139	.710
ADICIONES	.033	.001	.271	.603
ÍMC	.025	.001	.157	.692

r (coeficiente de correlación), R² (Coeficiente de determinación), F (valor F) y Sig (significancia).

Conclusiones

Los haplotipos que conforman las variantes *rs4149056* y *rs2306283* del gen *SLCO1B1* no se encontraron asociados al desarrollo de hepatotoxicidad por el tratamiento estándar antituberculoso en una cohorte de pacientes del NE de México.

Agradecimientos

Agradezco al Consejo de Ciencia y Tecnología (CONACyT) así como al Centro de Investigación Biomédica del Noreste (CIBIN-IMSS) por la beca y el apoyo para la realización de este proyecto de tesis.

Referencias

1. Thomas, L; Sekhar Miraj, S; Surulivelrajan, M; Varma, M; Sanju, C. S; Rao, M. *Antibiotics*. 2020, 9(6), 307.
2. Chen, R; Wang, J; Zhang, Y; Tang, S; Zhan, S. *Archives of toxicology*. 2015, 89(6), 883-897.
3. Lee, H. H; Ho, R. H. *British journal of clinical pharmacology*. 2017, 83(6), 1176-1184.
4. National Institutes of Health (NIH). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs4149056> (consultado el 01 de Agosto de 2022).
5. Li, L. M; Chen, L; Deng, G. H; Tan, W. T; Dan, Y. J; Wang, R. Q; Chen, W. S. *Molecular medicine reports*. 2012, 6(1), 75-82.
6. Sun, F; Chen, Y; Xiang, Y; Zhan S. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008, 12(9):994-1002