

## Prevalencia de los polimorfismos TPMT\*2, TPMT\*3B, TPMT\*3C y MTHFR C677T en una población de San Luis Potosí.

Fernanda Rojas, Miriam Morales, Nathaly Olivares, Rosa Milán, Silvia Romano\*

Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí  
[srm@uaslp.mx](mailto:srm@uaslp.mx)

**Palabras clave:** polimorfismo genético, alelo, genotipo

### Introducción

Los agentes anticancerígenos son fármacos en los que se han realizado amplios estudios farmacogenéticos debido a que presentan estrechos márgenes terapéuticos y dan lugar a efectos tóxicos severos que obligan a reducir la dosis aplicada del agente oncológico e incluso a la suspensión definitiva del tratamiento.<sup>1</sup>

Metotrexato (MTX) y 6-mercaptopurina (6-MP) son los fármacos oncológicos más utilizados en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA). Entre un 15% y un 20% de estos pacientes presentan una respuesta inadecuada al tratamiento con estos fármacos lo cual puede ser causado por la influencia de factores genéticos. La toxicidad inducida por el MTX y 6-MP se ha asociado con polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en el gen metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y tiopurin s-metiltransferasa (TPMT), respectivamente.<sup>2, 3</sup> La variabilidad en las frecuencias alélicas de estos SNPs en diversas etnias puede explicar las diferencias en las respuestas clínicas del MTX y 6-MP en diferentes poblaciones.

### Parte experimental

Para la determinación de frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos, se incluyeron a 153 voluntarios que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: mayores de 18 años, aparentemente sanos, originarios del estado de San Luis Potosí, con al menos dos generaciones predecesoras nacidas en esta entidad y que acepten su participación en el estudio mediante la firma del consentimiento informado correspondiente. De cada voluntario se obtuvo una muestra de mucosa oral mediante la técnica modificada de enjuague bucal de Gentra® Puregene Buccal Cell Kit (Küchler EC, 2011). Partiendo de esta muestra biológica se realizó la extracción de ADN con el kit comercial Wizard® Genomic DNA Purification (PROMEGA). Del ADN obtenido, se determinaron los polimorfismos genéticos MTHFR C677T, TPMT\*2, TPMT\*3B y TPMT\*3C mediante PCR en tiempo real utilizando sondas taqman (System®, Applied Biosystems StepOne). Para

determinar el equilibrio de HW de los resultados de la genotipificación del control genómico se empleó el software GENETIX (Belkhir y cols. 2004); para el cálculo de frecuencias alélicas y genotípicas los programas GenALEX versión 6.5 (Peakall y Smouse 2012) y FSTAT (Goudet 1995) respectivamente.

### Resultados y discusión.

Para el polimorfismo MTHFR (677 C>T) asociado con MTX, el alelo T se presentó en un 72.5% de los voluntarios, mientras que las frecuencias genotípicas fueron del 24.8% para el homocigoto del alelo T y 47.7% para los heterocigotos (CT). La presencia del alelo T en nuestra población de estudio están por encima de lo reportado en otros estudios realizados en nuestro país en donde se encuentra una prevalencia de un 30 a un 60% de este alelo. Así mismo la población en estudio mostró la siguiente distribución alélica de los polimorfismos del gen TPMT: \*2 con 0.98%, \*3B con 3.3% y \*3C (719 A>G) con 4.25%. Estas frecuencias son similares a las reportadas por Taja y cols. (2007) En un estudio realizado en 108 voluntarios sanos de la Ciudad de México en el cual se obtuvieron las siguientes frecuencias para el gen donde se incluyeron 108 voluntarios sanos obtuvieron que las frecuencias alélicas del gen TPMT: \*2, \*3B, \*3C fueron de 0.9, 5.5% y 4.62% respectivamente, sin considerar la categorización de \*3A (la cual incluye \*3B y \*3C).

### Conclusiones

El estudio del control genómico realizado en este trabajo demostró que los alelos de los polimorfismos analizados se encuentran en equilibrio de Hardy Weinberg. Estos resultados podrán servir de referencia para proporcionar mayor precisión y robustez en futuros estudios de asociación genética.

### Referencias

1. Weng L, Zhang L, Peng Y, Huang R. Pharmacogenomics. 2013,14,315-324.
2. Campbell J.; Bateman E.; Stephenson M, Bowen J, Keefe D, Peters M. C.Chem&Pharm. 2016,78,27-39.
3. Moreno S, Ramírez Arturo, Dorantes E, Medina A. Rev. Invest. Clin. 2013, 65, 156-164.