

PROGRAMA DE VINCULACIÓN DE CIENTÍFICOS Y TECNÓLOGOS - Convocatoria 2018

Universidad de Berna, Suiza

Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud

María Natalia Rojas Velázquez nati_rojas@hotmail.es

RESUMEN

Un amplio espectro de enfermedades humanas son causadas por mutaciones en el NADPH citocromo P450 oxidorreductasa (POR). Las proteínas del citocromo P450 realizan varias reacciones, incluidas el metabolismo de medicamentos. La información sobre los efectos de las variantes de POR en las enzimas metabolizadoras de fármacos es limitada y no ha recibido mucha atención. Al analizar las secuencias de POR de las bases de datos de genómica, identificamos variaciones potencialmente causantes de enfermedades y las caracterizamos mediante estudios funcionales in vitro con proteínas recombinantes. Aquí informamos el efecto de las variantes de POR en las enzimas metabolizadoras de fármacos CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A5, que son responsables del metabolismo de muchos fármacos.

OBJETIVOS

- Capacitación en técnicas de Bioinformática para el estudio de variantes de CYP450 metabolizadores de drogas y sus redox partners.
- Estudio de la variabilidad de la actividad enzimática de CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5 en presencia de diferentes variantes de POR.

APORTES DE LA ESTANCIA

- Se logró la capacitación en técnicas de Bioinformática.
- Se buscó variantes génicas de CYP450 y POR en base de datos genómicas.
- Se realizó una capacitación en criterios de selección de variantes potencialmente patógenas.
- Se desarrolló habilidades en técnicas de producción de proteínas recombinantes y métodos de medición de la actividad enzimática.
- Se culminó un proyecto de Investigación
- Se logró la publicación de los resultados en la revista Biochemical and Biophysical Research communications.
- Se fortalecieron los nexos con el grupo de Endocrinología pediátrica de la Universidad de Berna para futuras colaboraciones.

Equipo del laboratorio de
Endocrinología Pediátrica-
UNIBE



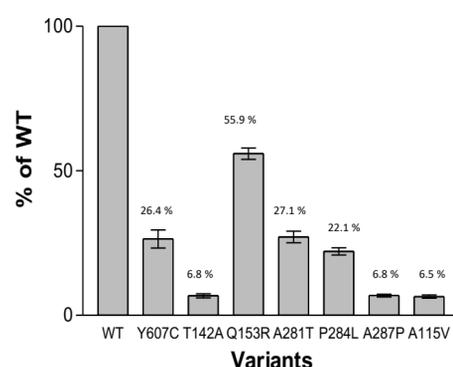
ACTIVIDADES REALIZADAS

- Búsqueda de secuencias en Bases de datos.
- Discusión y selección de citocromos metabolizadores de drogas a ser utilizados.
- Análisis de variantes génicas de NADPH Citocromo P450 mediante técnicas bioinformáticas de análisis de secuencias de ADN genómico.
- Selección de variantes potencialmente causantes de enfermedades mediante los datos obtenidos de los análisis bioinformáticos.
- Preparación de proteínas POR de tipo WT y las variantes P284T, Y607C, T142A, Q153R, A281T, P284L, A287P, A503V, A115V.
- Prueba piloto de medición de la actividad Enzimática del CYP2C9, CYP2C19, y CYP3A5 utilizando POR tipo WT cambiando diferentes parámetros.
- Realización de experimentos por triplicado de estudio de la actividad enzimática del CYP2C9, CYP2C19, y CYP3A5.

RESULTADOS

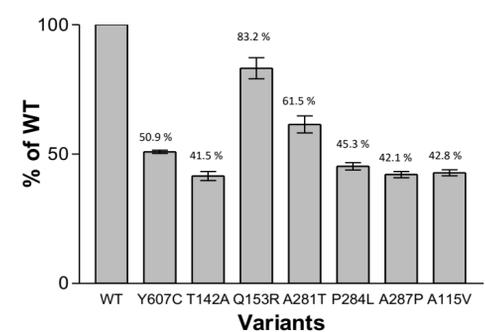
El T142A, así como el A287P que es la mutación POR más común encontrada en pacientes de origen europeos, mostró una inhibición significativa de las actividades. La variante POR A115V descrito como un polimorfismo inhibió la actividad severamente. Curiosamente, la variante Q153R de POR mostró una reducción de 20-50% de actividades con CYP2C9 y CYP2C19 pero tuvo un aumento del 400% de la actividad con CYP3A5. Las variantes de POR P284T, P284L e Y607C inhiben las actividades de todas las proteínas P450 probadas. El A281T POR variante tenía menos actividad que el WT con CYP2C9 y CYP2C19 pero aumentó ligeramente con CYP3A5.

Efecto de las variantes de POR sobre la actividad del CYP2C9

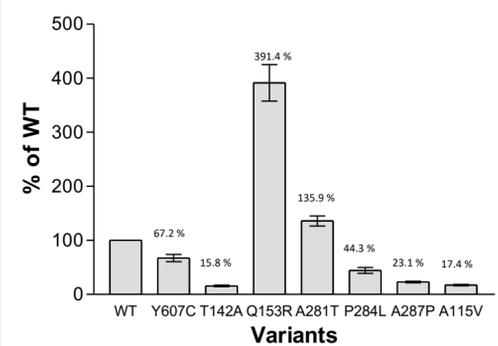


Efecto de las variantes de POR sobre la actividad del CYP2C19 (a) y CYP3A5 (b)

a-



b-



CONCLUSIÓN

Es necesario abordar las alteraciones en el metabolismo de los fármacos. Cambios en el metabolismo de drogas y esteroides debido a las variaciones genéticas pueden abordarse utilizando perfiles metabólicos personalizados y suplementos utilizando Dosis modificadas de medicamentos y esteroides.

VISIÓN Y PLANES FUTUROS

Esta estancia fue el puntapie para el comienzo de mi propia Línea de Investigación en las áreas de Farmacogenética y Farmacogenómica, novedosas a nivel nacional. En este momento me encuentro en la etapa de escritura de proyectos y en búsqueda de financiaciones y colaboraciones para desarrollar esta línea.

“Esta estancia de (Investigación, Transferencia tecnológica o Internacionalización de la Educación superior) fue cofinanciado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología - CONACYT con recursos del FEEI”