

## **Variantes del gen de Resistencia a Multidrogas y de la Glutación S-Transferasa. Su efecto en el desencadenamiento de la Porfiria Cutánea Tardía en individuos infectados con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana**

### **Variants of the Multidrug Resistance and Glutathione S-Transferase genes. Its effect on the onset of Porphyria Cutanea Tarda in individuals infected with the Human Immunodeficiency Virus**

Pagnotta, Priscila Ayelén<sup>1,2</sup>; Zuccoli, Johanna<sup>1</sup>; Melito, Viviana<sup>1,2</sup> y Buzaleh, Ana María<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigaciones sobre Porfirinas y Porfirias (CIPYP), UBA-CONICET, Hospital de Clínicas José de San Martín.

<sup>2</sup>Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Contacto: priscila.pagnotta@gmail.com

**Palabras clave:** Porfiria Cutánea Tardía; Virus de la inmunodeficiencia humana; Variantes genéticas  
**Key Words:** *Porphyria Cutanea Tarda; Human immunodeficiency virus; Genetic variants*

La Porfiria Cutánea Tardía (PCT) es una enfermedad metabólica causada por deficiencia en la Uroporfirinógeno decarboxilasa (URO-D), enzima perteneciente a la biosíntesis del Hemo. Puede clasificarse en hereditaria o adquirida (relación 1:4). En Argentina, el 16% de los pacientes con PCT se encuentran infectados con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), mientras que el valor para la población general es 0,3%. El objetivo fue evaluar el rol de variantes en el gen de Resistencia a Multidrogas (ABCB1) y Glutación S-Transferasas (GST) en el desencadenamiento de la PCT y analizar las bases genéticas de la asociación PCT-VIH. Se utilizaron cuatro grupos de estudio: Controles (negativos para VIH y PCT), VIH (pacientes infectados con el virus, sin Porfiria), PCT (sin infección con VIH) y PCT-VIH (diagnosticados con PCT e infección con VIH). En ABCB1 se evaluaron variantes en los exones 26 (rs1045642, c.3435C>T), 12 (rs1128503, c.1236C>T) y 21 (rs2032582, c.2677G>T/A) por reacción en cadena de la polimerasa seguida de análisis de fragmentos de restricción de longitud polimórfica (PCR-RFLP). Respecto a la variante de nucleótido simple (SNV) 3435, las frecuencias alélica T y genotípica TT fueron mayores ( $p < 0,05$ ) en ambos grupos PCT respecto al Control (T: PCT 0,52; PCT-HIV 0,55; Control 0,36; VIH 0,46. TT: PCT 20,9; PCT-VIH 27,3; Control 5,3; VIH 14,3). Para SNV 1236 las frecuencias de T y TT fueron mayores ( $p < 0,05$ ) en PCT respecto al Control (T: PCT 0,59; PCT-VIH 0,35; Control 0,33; VIH 0,39. TT: PCT 24,1; PCT-VIH: 7,7; Control 8,0; VIH 2,9). Para SNV 2677, se observaron diferencias significativas para la frecuencia del alelo T en PCT-VIH (0,61;  $p < 0,05$ ) respecto de las otras cohortes (Control: 0,45; VIH: 0,37; PCT: 0,48) y en cuanto al genotipo

TT, se detectaron diferencias ( $p < 0,05$ ) entre PCT-VIH (29,4) y VIH (14,3); la frecuencia de los genotipos con presencia de A fue similar entre las cohortes.

Analizando los haplotipos 1236T-2677T/A-3435T, los grupos PCT y PCT-VIH mostraron una alta frecuencia para el haplotipo TTT respecto de Control y VIH. El haplotipo TT de la combinación de los exones 26 y 12 fue elevado ( $p < 0,05$ ) en el grupo PCT mientras que para el 26 y 21 indicó una alta frecuencia para ambas poblaciones PCT ( $p < 0,05$ ). En GST, se analizaron GSTT1 nulo y GSTM1 nulo por PCR multiplex y GSTP1 (rs1695, c.313A>G) por PCR-RFLP. Las frecuencias de delección homocigota para GSTT1 fueron: 8,3 (Control); 6,7 (VIH); 10,5 (PCT); y 14,3 (PCT-VIH,  $p = 0,07$  respecto a VIH), y para GSTM1: 41,7 (Control); 53,3 (VIH); 36,8 (PCT); y 32,1 (PCT-HIV, significativamente menor a VIH,  $p < 0,05$ ). Al analizar la proporción de individuos con presencia del gen GSTT1 y ausencia en homocigosis de GSTM1, el grupo PCT-VIH se vio menos representado respecto a VIH ( $p < 0,05$ ). No se detectaron individuos infectados con VIH ni pacientes PCT con ausencia de ambos genes en homocigosis. Respecto a GSTP1, no se observaron diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) en las frecuencias alélicas y genotípicas entre los grupos. Este trabajo resulta relevante a nivel de la farmacogenética, teniendo en cuenta que es el primer estudio sobre el posible rol de las variantes de la GST y el ABCB1 en el desencadenamiento de la PCT en individuos infectados con VIH y sugiere que existen variantes en genes que codifican para proteínas que intervienen en el flujo de xenobióticos y en el Sistema Metabolizante de Drogas de Fase II que están involucrados en el desencadenamiento de la enfermedad.