

TIPIFICACIÓN DEL ALELO CYP3A5*3, METABOLISMO DE TACROLIMUS, ESTUDIO GENÉTICO MOLECULAR

Realizado en diciembre de 2023 por BQ Constanza Ley
Revisado y Aprobado por Dra. Marcela Lagos

Código del Examen : 2976

Nombres del Examen : Tipificación del alelo CYP3A5*3, metabolismo de tacrolimus, Estudio genético molecular

Laboratorios de Procesamiento		Laboratorio	Días de Procesamiento	Plazo de Entrega de Resultados
		Biología Molecular	Lunes a viernes	10 días hábiles

Preparación del Paciente : No requiere

Muestra Requerida :  Sangre completa
Recolectar un tubo tapa lila (EDTA), volumen mínimo: 1 mL de sangre

NOTA: Se requiere envío de copia de la orden médica.

Muestra Opcional: consultar al laboratorio al fono 2354 8515

Estabilidad de la Muestra ⁴		Muestra	T° Ambiente (20 - 25 °C)	Refrigerada (2 a 8 °C)	Congelada (-20°C)
		Sangre Total con EDTA	3 días	1 mes	No aplica

Condiciones de Envío al Laboratorio : *Dentro de Santiago y en el día
Sangre Total con EDTA: Ambiente SÍ/ Refrigerada SÍ/ Congelada NO

*Desde fuera de Santiago
Sangre Total con EDTA: Ambiente SÍ/ Refrigerada SÍ/ Congelada NO

*Sólo si el tiempo de traslado cumple con la estabilidad de la muestra.

Método Utilizado : Estudio en ADN genómico del intrón 3 del gen CYP3A5 por secuenciación bidireccional de Sanger.

Intervalos de Referencia : No aplica

Valor Crítico : No aplica

Parámetros de Desempeño^{1,2}

- : El polimorfismo *CYP3A5**3 afecta la expresión de la enzima *CYP3A5*, involucrada en el metabolismo del tacrolimus, lo que contribuye a las diferencias en su biodisponibilidad entre individuos. Los pacientes con genotipo homocigoto *3/*3 no expresan *CYP3A5*, por lo que generalmente necesitan una dosis estándar de tacrolimus para iniciar la terapia.

Información Clínica^{2,3}

- : La subfamilia *CYP3A* humana, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP3A7* y *CYP3A43*, es uno de los sistemas de biotransformación más versátil que facilita la eliminación de fármacos. Juntos, *CYP3A4* y *CYP3A5* representan ~30% del citocromo P450 hepático, y aproximadamente la mitad de los medicamentos que P450 metaboliza por oxidación son sustratos de *CYP3A*. Tanto *CYP3A4* como *CYP3A5* se expresan en el hígado y el intestino, siendo *CYP3A5* la forma predominante expresada en tejidos extrahepáticos. El gen *CYP3A5* se encuentra en el cromosoma 7q22.1 junto con otros miembros de la familia *CYP3A*. El gen consta de nueve exones y codifica una proteína de 502 aminoácidos.

El gen *CYP3A5* es altamente polimórfico, presentando alelos numerados del *1 al *9. El gen *CYP3A5* funcional está codificado por el alelo *CYP3A5**1. La variante no funcional más común de *CYP3A5* se designa como *CYP3A5**3 (dbSNP rs776746), ubicada 237 pb río arriba del intrón 3. *CYP3A5**1 tiene una A en esta posición, mientras que *CYP3A5**3 tiene una G. Este cambio genera un sitio de splicing críptico, lo que da como resultado un splicing alterado del ARNm. Esta isoforma tiene una inserción del intrón 3 que altera el marco de lectura y da como resultado la aparición de un codón de término prematuro y, por lo tanto, una proteína no funcional. Se considera que las personas con el genotipo *CYP3A5**3/*3 no expresan *CYP3A5*.

Las personas con genotipos que sí expresan *CYP3A5* (*1/*1 y *1/*3) metabolizan algunos sustratos de *CYP3A5* más rápidamente que los que no expresan *CYP3A5* (*3/*3). Uno de esos sustratos es el tacrolimus, que se usa para prevenir el rechazo de órganos después del trasplante. Puesto que el tacrolimus tiene un rango terapéutico estrecho, sus concentraciones mínimas se controlan de forma rutinaria después del trasplante y la dosis se ajusta adecuadamente. Los pacientes con genotipo *1/*1 o *1/*3 son metabolizadores normales o intermedios, respectivamente, de tacrolimus, por lo que tienen una mayor tasa de excreción que las personas con los otros genotipos, lo que se traduce en concentraciones mínimas significativamente más bajas. Es por esto que los pacientes con el genotipo *3/*3, clasificados como metabolizadores pobres de tacrolimus, deberían recibir la dosis estándar según el prospecto de este medicamento, mientras que los metabolizadores normales o intermedios requieren de 1,5 a 2 veces la dosis para lograr concentraciones sanguíneas similares.

Interpretación de Resultados

1. Ausencia de alelo *CYP3A5*

Resultado: c.[=];[=]

[=]: wild type (la secuencia observada es idéntica a la secuencia de referencia)

Conclusión: El/La paciente no presenta el alelo *CYP3A5**3.

Interpretación: Metabolizador normal de Tacrolimus.

2. Presencia de alelo CYP3A5*3 en forma heterocigota

Resultado: c.[219-237A>G];[=]

[=]: wild type (la secuencia observada es idéntica a la secuencia de referencia)

Conclusión: El/La paciente presenta el alelo CYP3A5*3 en forma heterocigota.

Interpretación: Metabolizador intermedio de Tacrolimus.

3. Presencia de alelo CYP3A5*3 en forma homocigota

Resultado: c.[219-237A>G];[219-237A>G]

Conclusión: El/La paciente presenta el alelo CYP3A5*3 en forma homocigota.

Interpretación: Metabolizador pobre de Tacrolimus.

Si se encuentra otra variante que afecta la expresión en la región estudiada del gen CYP3A5 también será informada.

Referencias

1. Chen L, Prasad GVR. CYP3A5 polymorphisms in renal transplant recipients: influence on tacrolimus treatment. *Pharmgenomics Pers Med*. 2018 Mar 7;11:23-33.
2. Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, Peterson JF, Stein CM, Sadee W, Wang D, Vinks AA, He Y, Swen JJ, Leeder JS, van Schaik R, Thummel KE, Klein TE, Caudle KE, MacPhee IA. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2015 Jul;98(1):19-24.
3. Lamba J, Hebert JM, Schuetz EG, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for CYP3A5. *Pharmacogenet Genomics*. 2012 Jul;22(7):555-8.
4. Richardson A, Narendran N, Guymer R, Vu H, Baird P. (2006) Blood storage at 4°C - factors involved in DNA yield and quality. *Journal of laboratory and clinical medicine* 147: 290-294