

Sistema de análisis farmacogenético direccionado al tratamiento personalizado de la adicción al tabaco

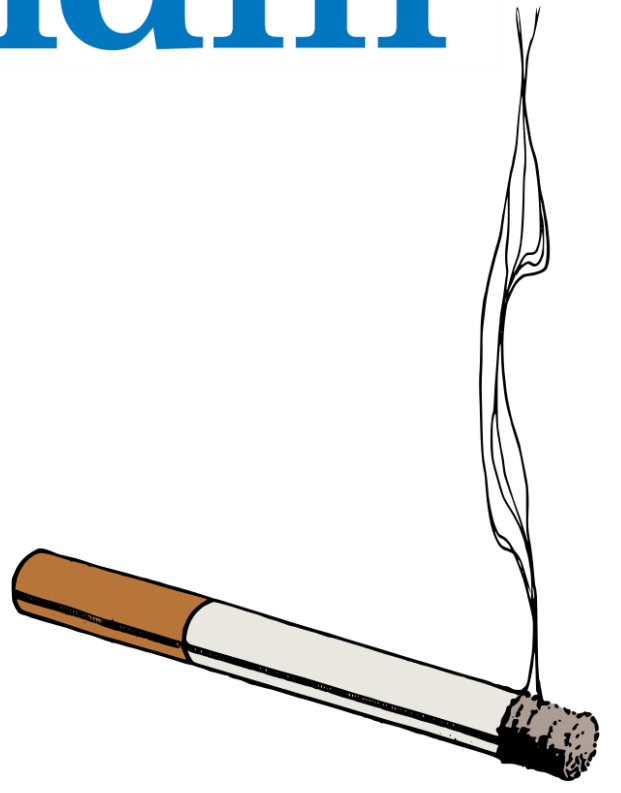


UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA

Eric S. Yamanaka, Luis A. Tortajada Genaro, Ángel Maquieira

Instituto de Reconocimiento Molecular y Desarrollo Tecnológico, Departamento de Química
Programa de Doctorado en Técnicas Experimentales en Química

Email: yaer@upv.es



PROBLEMÁTICA

- Dificultad al intentar dejar de fumar por voluntad propia (~80% tiene recaídas dentro del primero mes¹);
- Bajas tasas de éxito en las terapias convencionales: reposición transdérmica de nicotina (14,8 – 16,4%), administración de bupropion (27,7-30,3%) o ambos (34,4 – 35,5%)^{2,3};
- Farmacogenética: permite prever la respuesta de individuo al tratamiento, según polimorfismos presentes en genes específicos

OBJETIVO GENERAL

- Desarrollar un método de discriminación de polimorfismos de nucleótido simple (*single nucleotide polymorphisms*, SNPs), con menor coste, alta portabilidad y rapidez, frente a las tecnologías actuales.

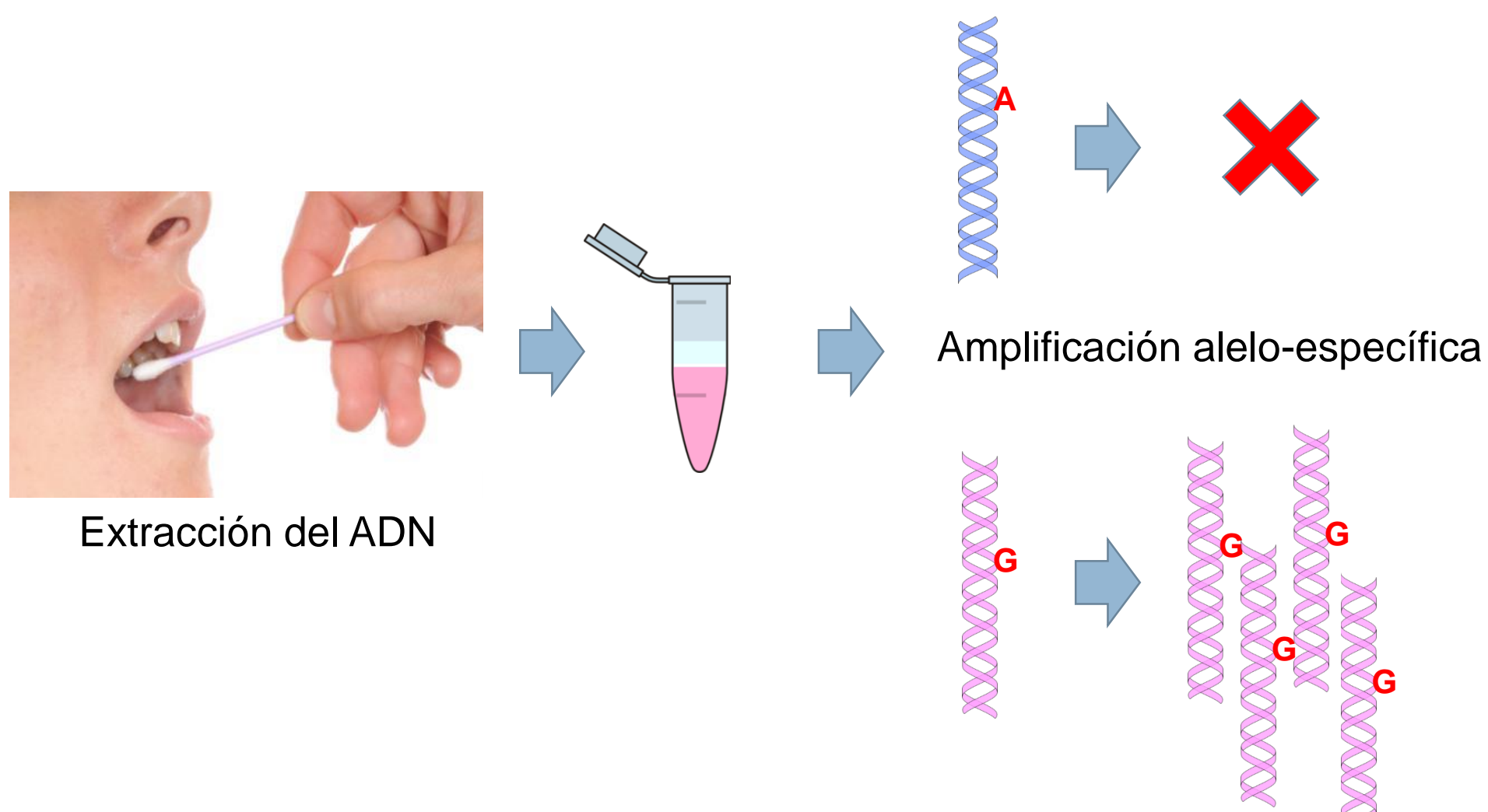
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Selección de SNPs en genes asociados a la adicción al tabaco;
- Discriminación de las variantes mediante amplificación alelo-específica;
- Desarrollar un método de detección basado en micromatrices de ADN.

SELECCIÓN DE POLIMORFISMOS

SNP	Gen	Sistema diana	Efecto clínico
rs1799971 (A>G)	OPRM1	Receptor opioide	Mejor éxito en terapia con reposición de nicotina para variante G ⁴
rs1800497 (C>T)	ANKK1	Receptor dopaminérgico	Mejor éxito para tratamiento con bupropion para homocigoto C ⁵
rs16969968 (A>G)	CHRNA5	Receptor colinérgico de nicotina	Mejores probabilidades de abstinencia para homocigotos A ⁶

DISCRIMINACIÓN DE SNPs



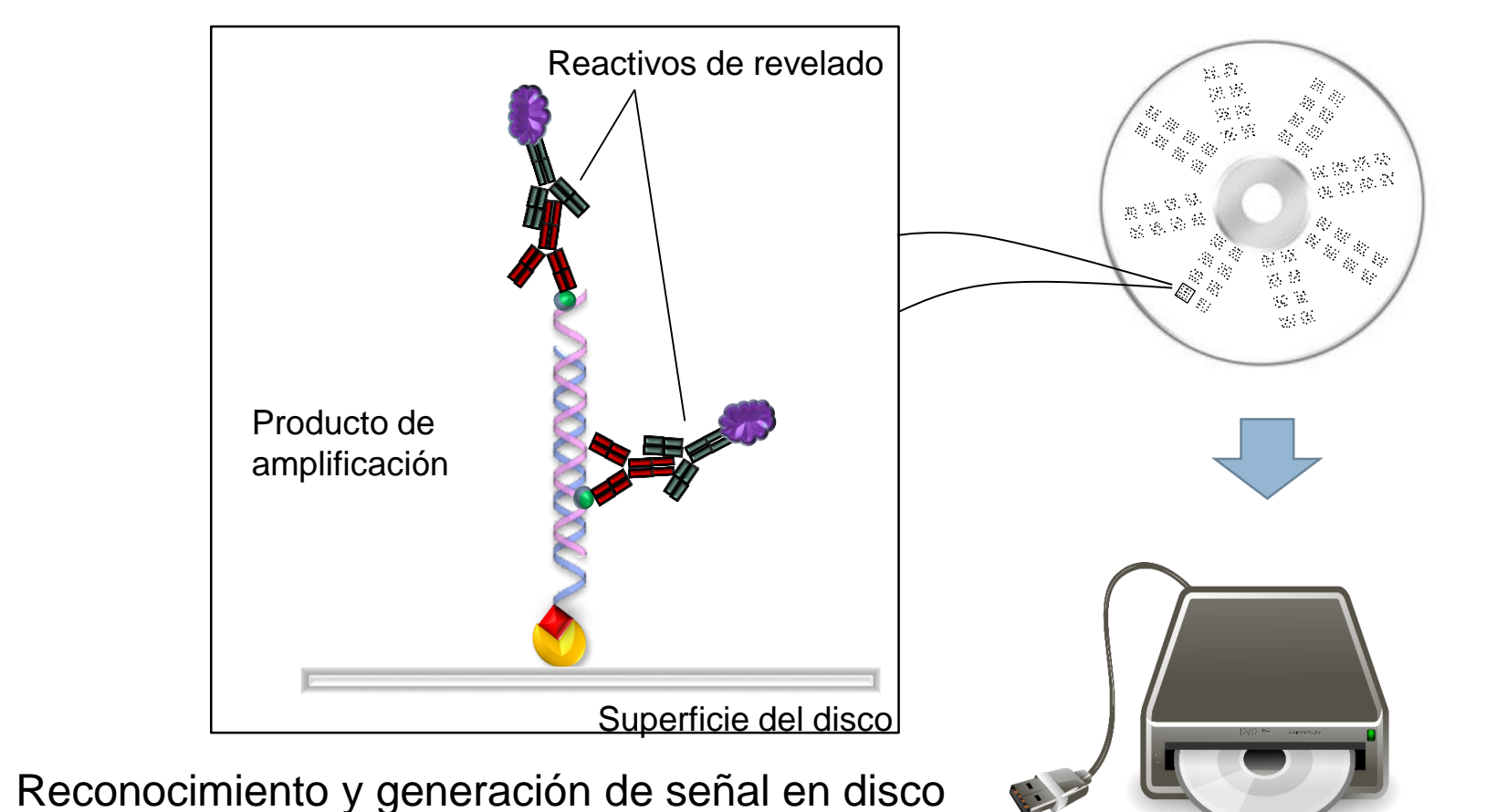
RESULTADOS ESPERADOS

Multiplexado: en un mismo ensayo, genotipar simultáneamente de 4 a 10 genes de varios individuos;
Duración de ensayo: reducir el tiempo de análisis para 3 horas;
Sensibilidad: detección de miles copias de genoma humano (orden de nanogramos);
Repetitividad: coeficientes de variación entre 5-10%.

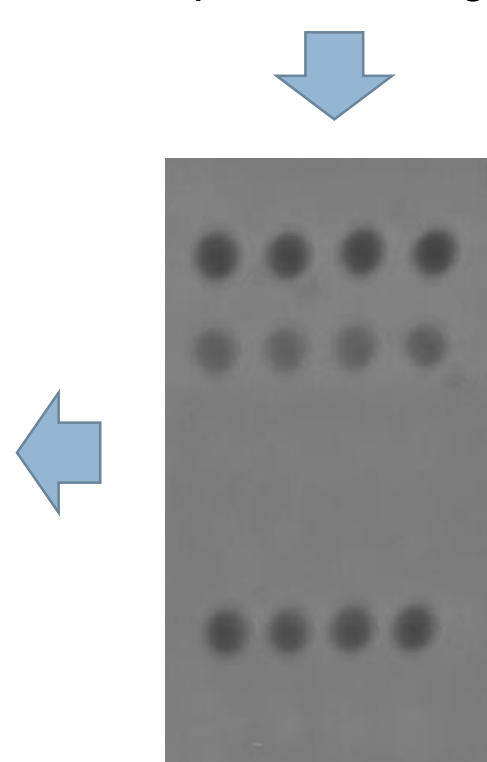
IMPACTO DE LA INVESTIGACIÓN

- Selección personalizada del tipo y dosis de fármaco utilizado para el tratamiento del adicto;
- Reducción de efectos adversos;
- Posibilidad de uso del sistema en la rutina clínica, mismo en centros no especializados.

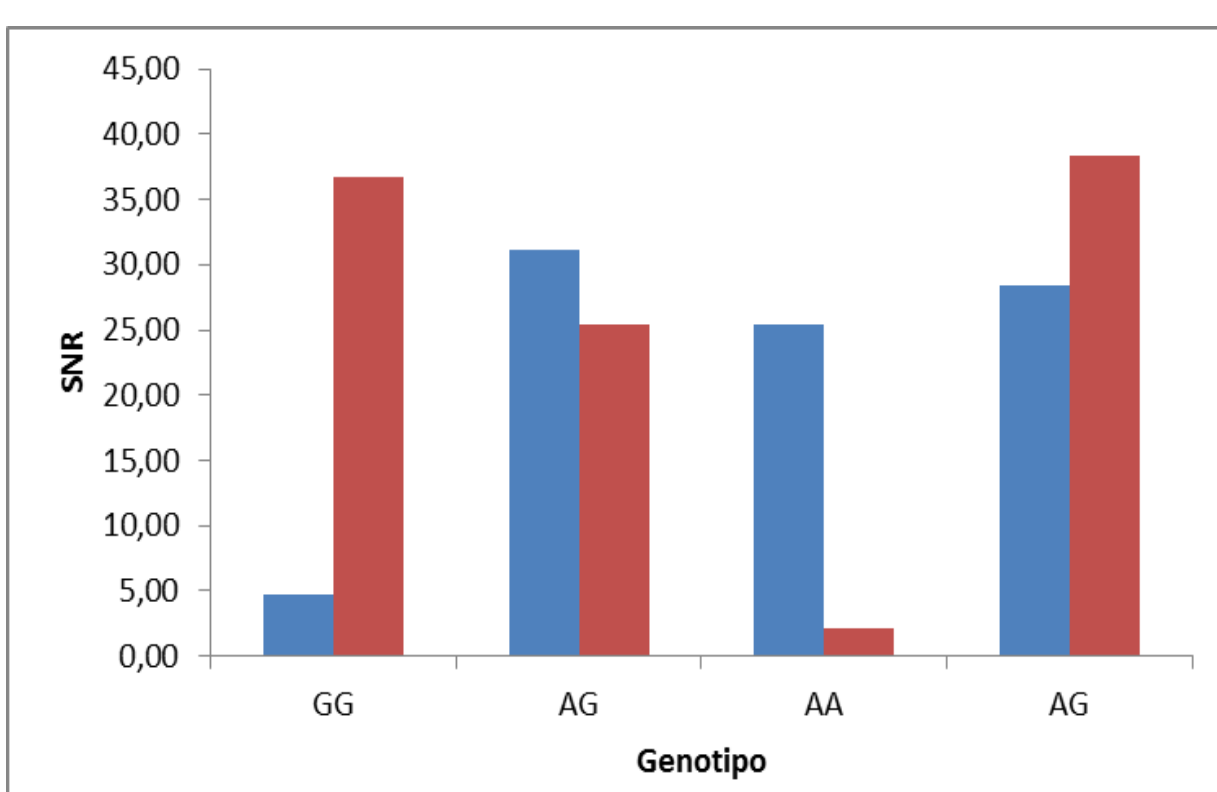
DETECCIÓN Y GENOTIPADO



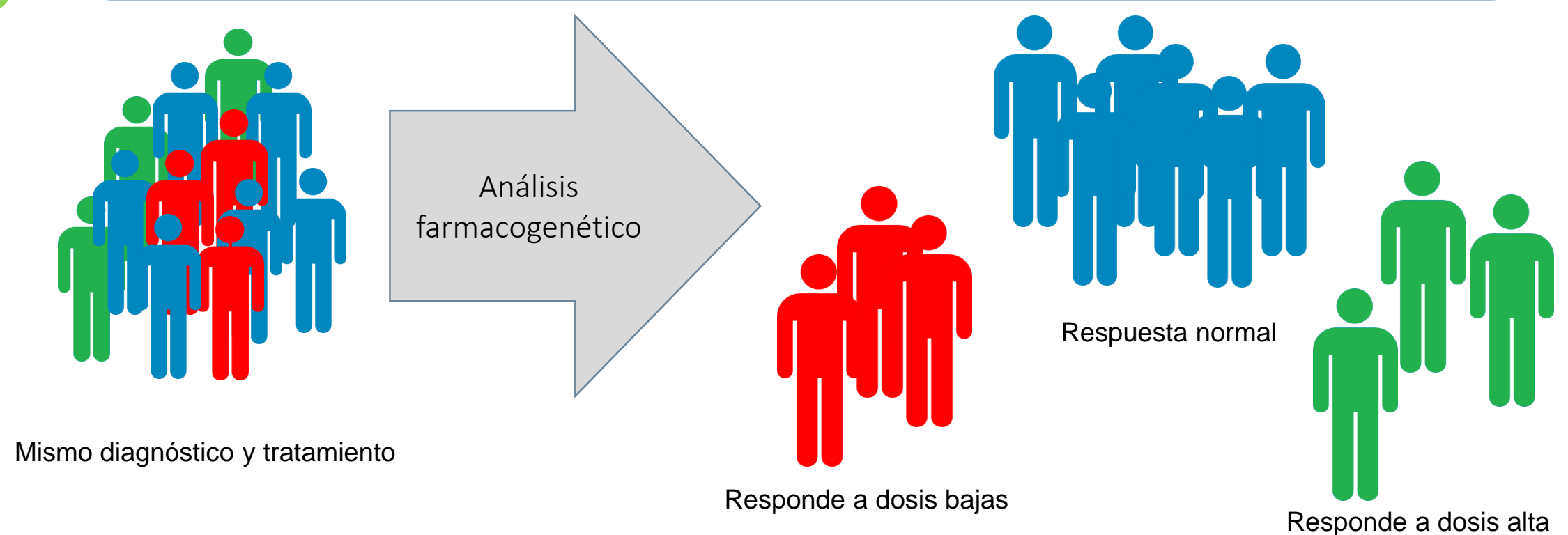
Captura de imágenes



Ejemplo de micromatriz generada



Genotipado del gen ANKK1 para 4 pacientes



REFERENCIAS

1. Benowitz, N. L. Ann Rev Pharmacol Toxicol 2009, **49**, 57-71.
2. Jorenby et al. N. Engl. J. Med. 1999, **340**, 685-691
3. Gold, P. B.; Rubey, R. N.; Harvey, R. T. Am J Addict 2002, **11** (4), 315-331
4. Lerman C. et al. The Pharmacogenomics Journal. 2004, **4**, 184-192
5. David et al. Nicotine Tob Res. 2007, **9** (12), 1251-1257
6. Li-Shiun, C. et al. Am J Psychiatry. 2012, **169**, 735-742

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por los proyectos GVAPROMETEOII/2014/040 y MINECO CTQ2013-45875-R. Se agradece a la Generalitat Valenciana por la beca de investigación Santiago-Grisolia concedida al autor.