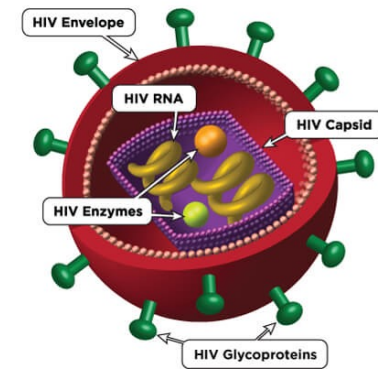


Farmacogenética en pacientes que viven con VIH: resultados en población chilena

Daniela Poblete Astroza
Química farmacéutica, UACH
Doctora en Ciencias Farmacéuticas, UCh
Santiago, 2023



Organización
Mundial de la Salud



1.3
MILLION

people were newly infected with HIV in
2022

39
MILLION

people were living with HIV in 2022

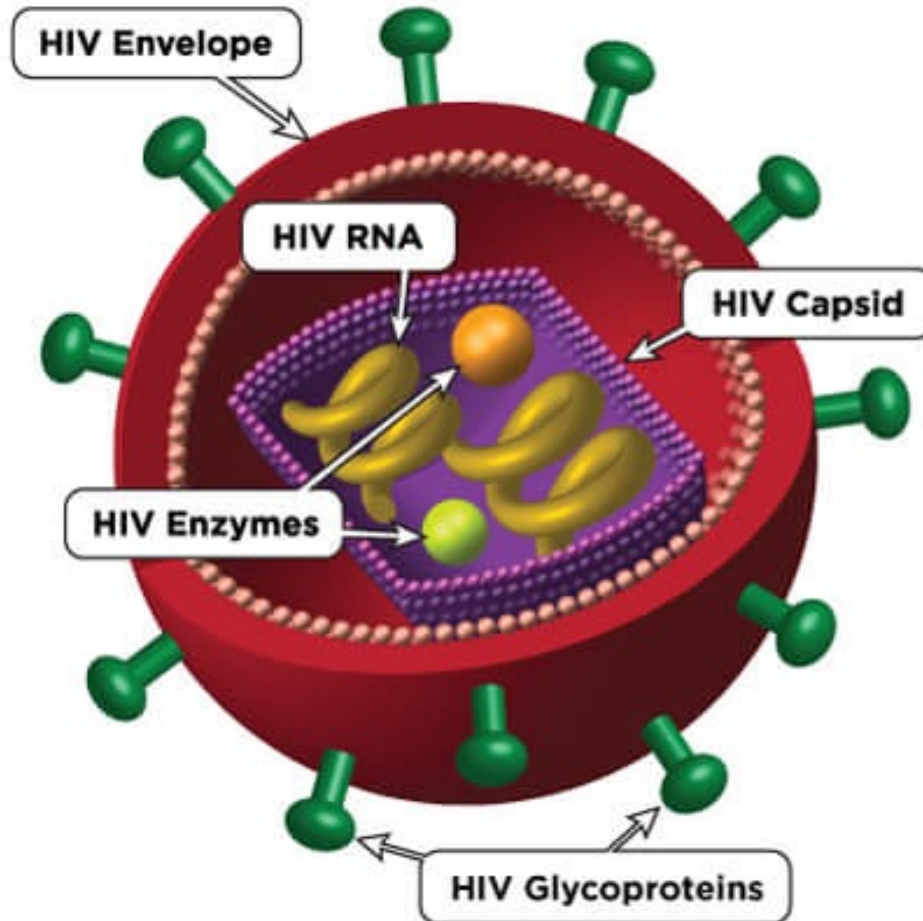
630
THOUSAND

people died of AIDS-related illnesses in
2022

Epidemiología en Chile



Estructura del VIH



Key to Terms

HIV capsid: HIV's core that contains HIV RNA

HIV envelope: Outer surface of HIV

HIV enzymes: Proteins that carry out steps in the HIV life cycle

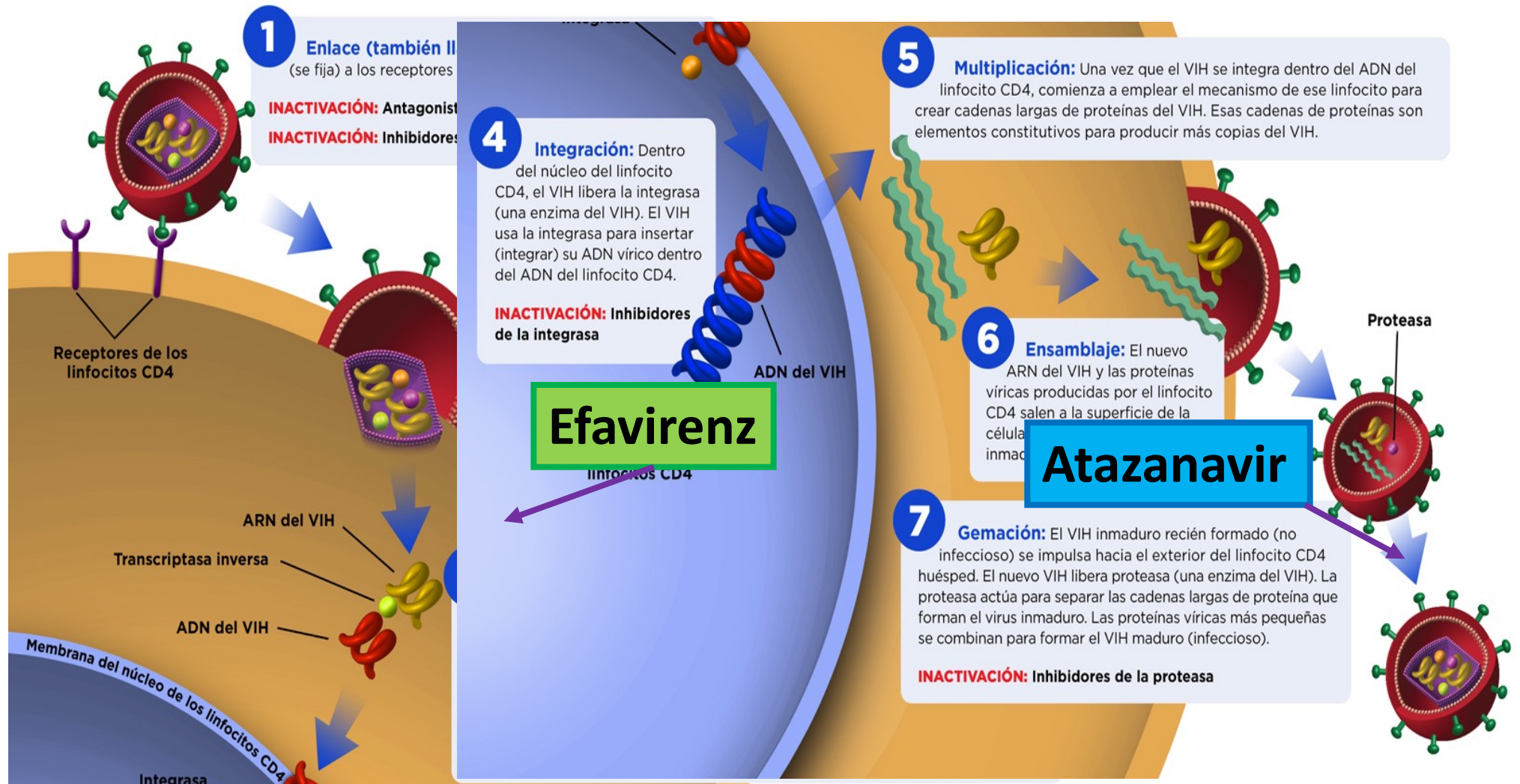
HIV glycoproteins: Protein "spikes" embedded in the HIV envelope

HIV RNA: HIV's genetic material

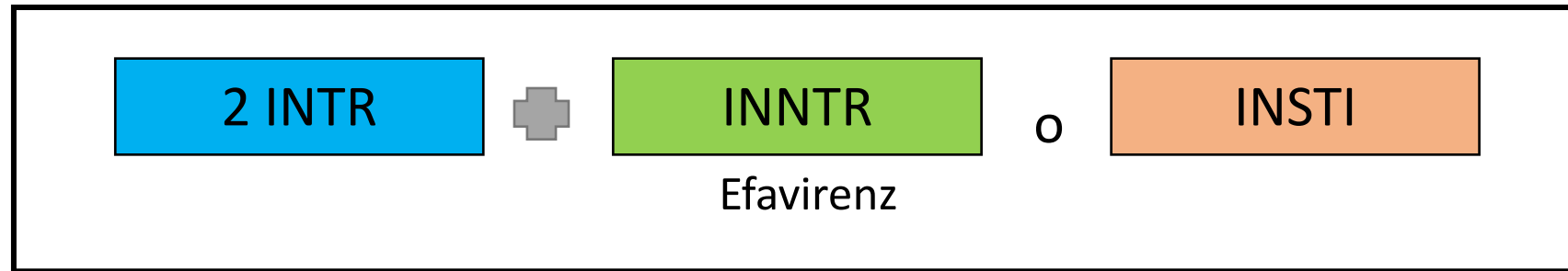
Vías de transmisión



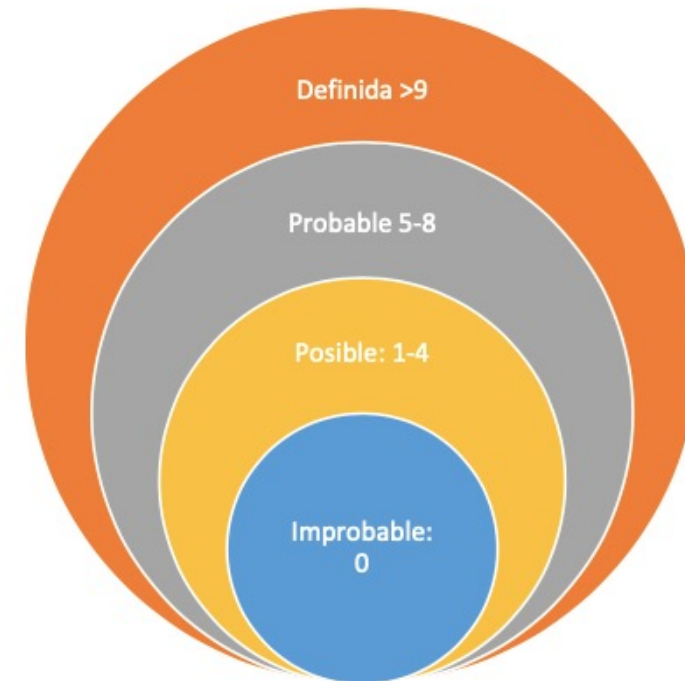
El ciclo de vida del VIH



Terapia Antirretroviral

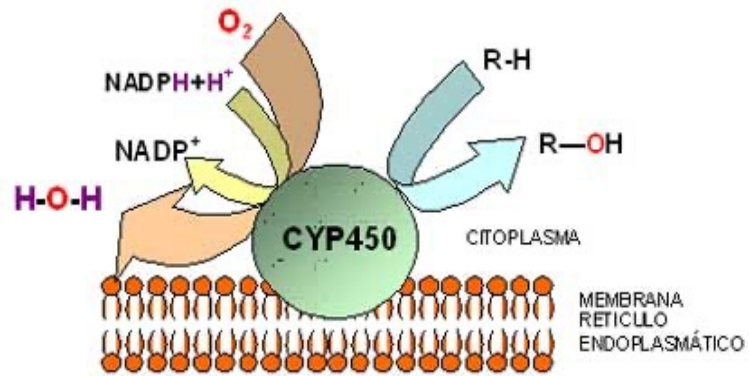


Farmacovigilancia

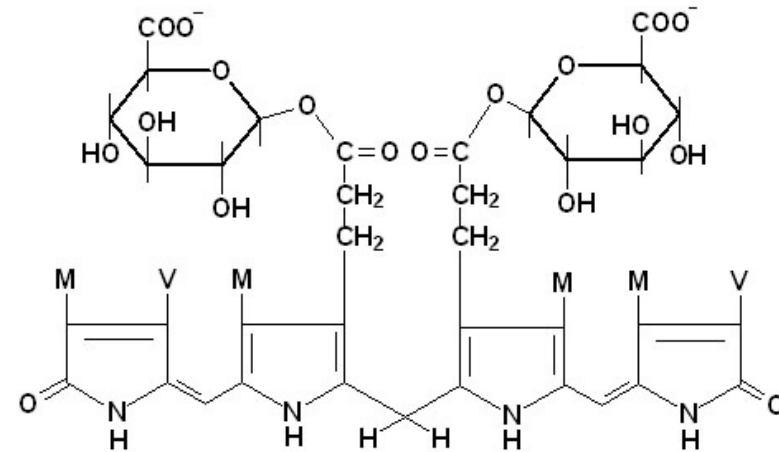


Enzimas de metabolización

Citocromo P450 (CYP450)

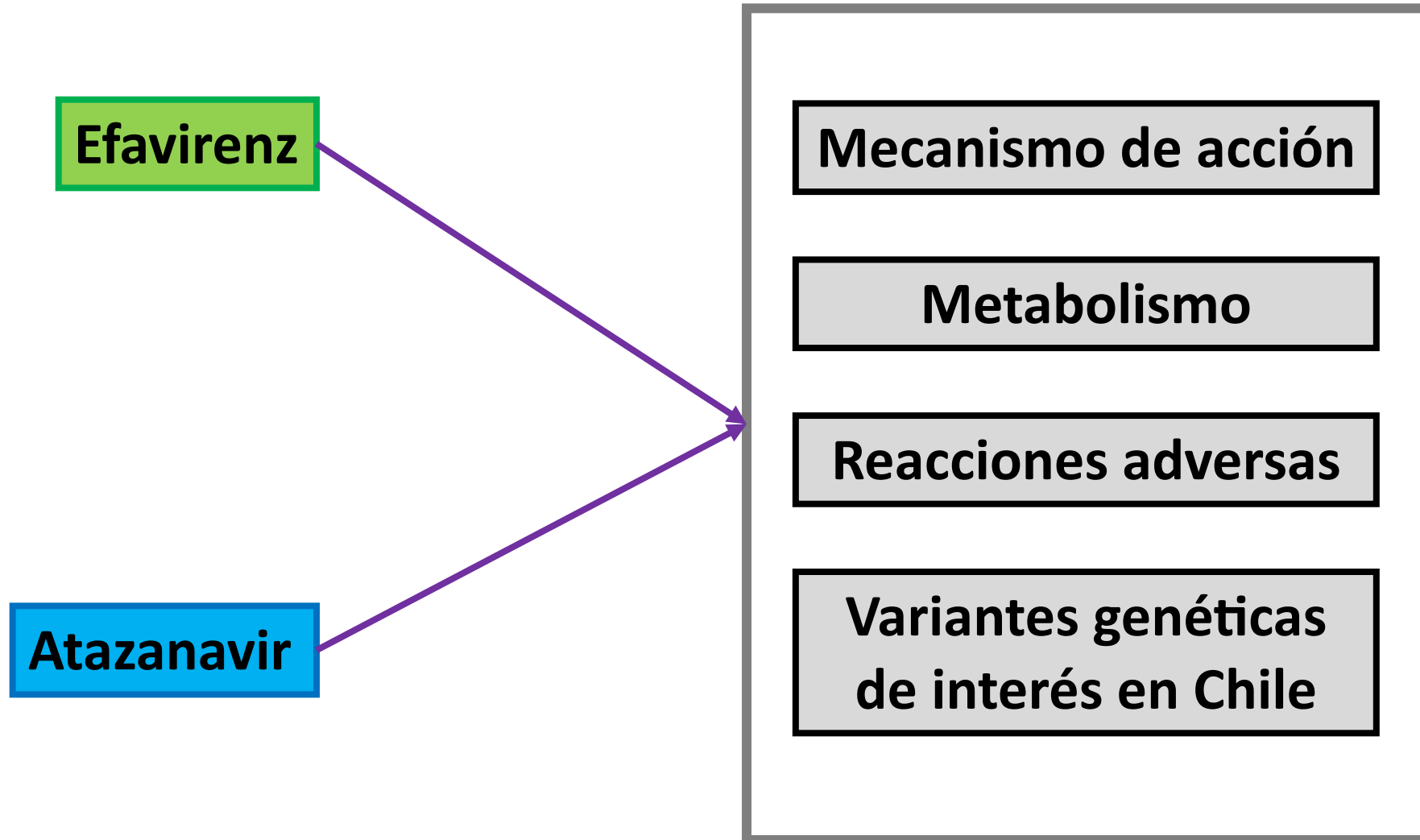


glucuronil transferasas (UGT)



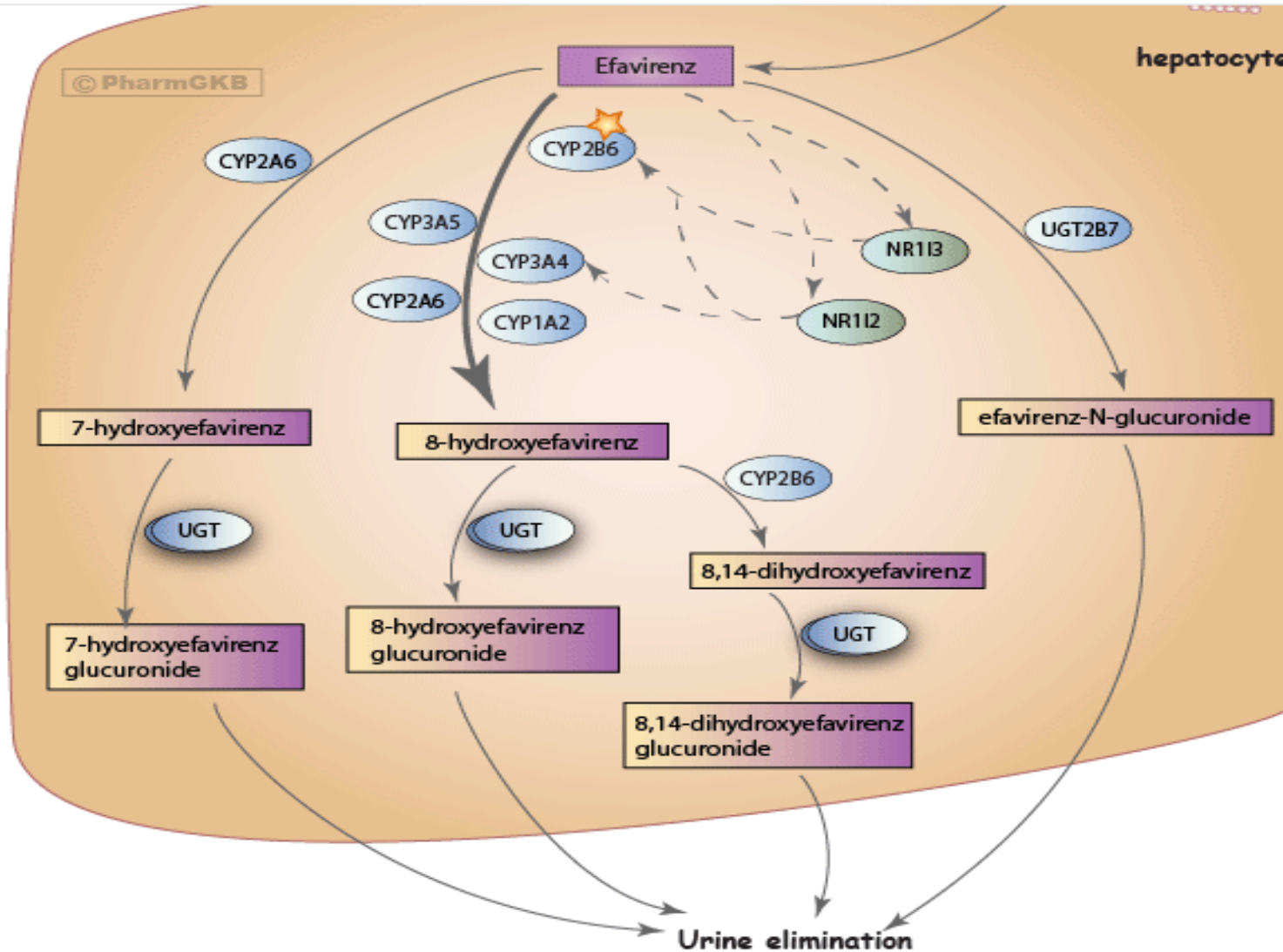
Rodríguez, 2014.
Spatzenegger, 1995.

Análisis de fármacos en estudio



Efavirenz

Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa



Reacciones adversas

Variantes genéticas de interés en Chile

CYP2B6*6

CYP3A5*3

CYP3A4*1B

Atazanavir

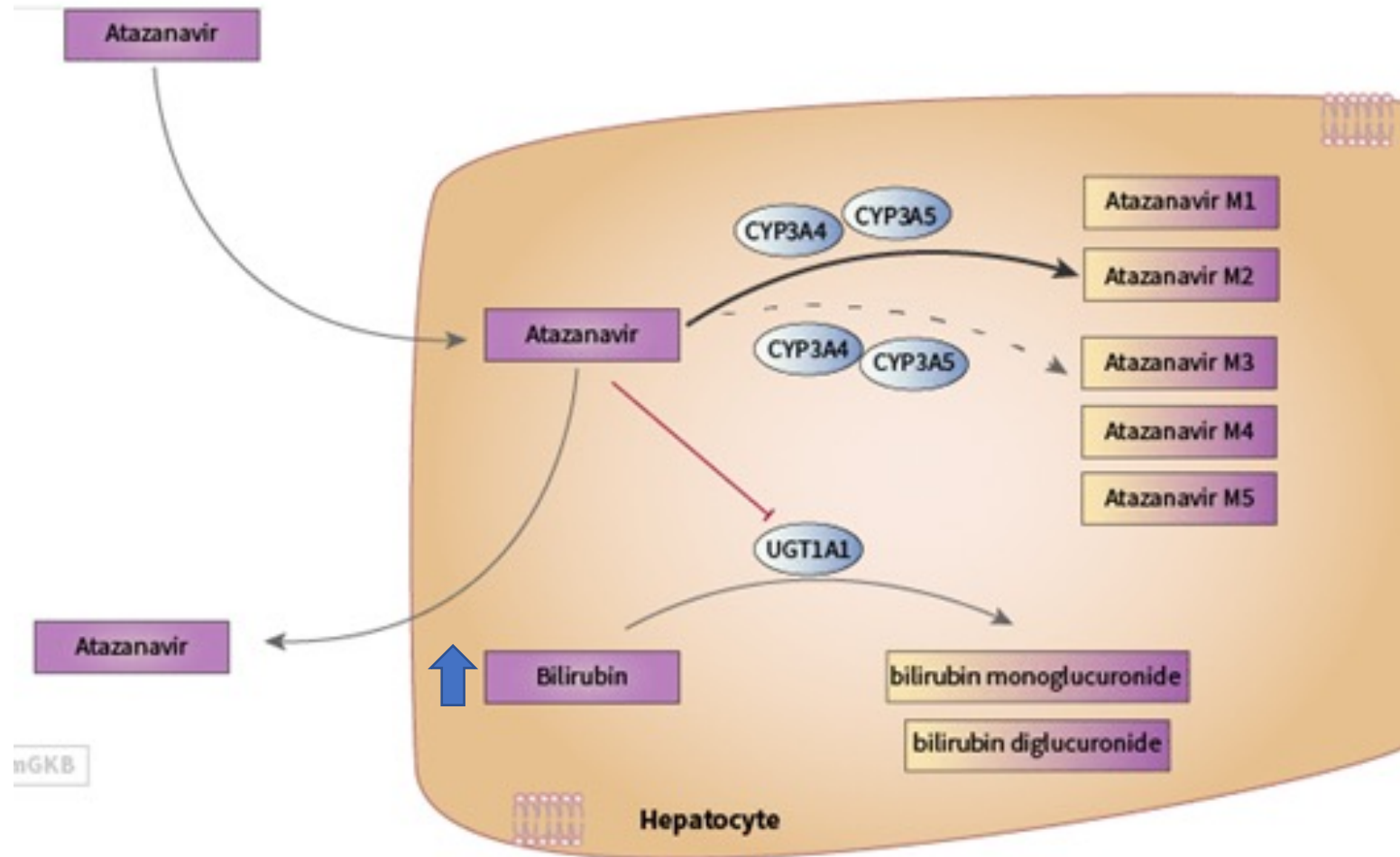
Inhibidor de la proteasa

Variantes genéticas de interés en Chile

UGT1A1*28

CYP3A5*3

CYP3A4*1B



CPIC® Guideline for Efavirenz based on CYP2B6 genotype

Most recent guideline publication:

[Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium \(CPIC\) Guideline for CYP2B6 and Efavirenz-containing Antiretroviral Therapy \(April 2019\)](#) 

CPIC® Guideline for Atazanavir and UGT1A1

Most recent guideline publication:

[Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium \(CPIC\) Guidelines for UGT1A1 and Atazanavir Prescribing \(September 2015\)](#) 

Farmacogenética



Polimorfismos genéticos: *Single Nucleotide Polymorphism*
Desequilibrio de ligamiento

Variabilidad entre pacientes



Edad
Peso
Comorbilidades
Polifarmacia
Genética

Dosis
Vía de administración
Calidad del medicamento
Características
farmacocinéticas

Objetivo general:

Estudiar la relación de variantes genéticas *CYP2B6*6*, *CYP3A4*1B*, *CYP3A5*3* y *UGT1A1*28* con la aparición de RAMs producidas por el tratamiento antirretroviral con efavirenz y/o atazanavir en pacientes chilenos que viven con VIH.

Metodología

Tipo de estudio



Estudio epidemiológico, de tipo caso-control y observacional.

Población



Pacientes ambulatorios con VIH atendidos en el Policlínico de Infectología del HSJD.

Tamaño de muestra



N: 70 pacientes.

GAS Power Calculator

Reacción adversa menos frecuente: 2%

Frecuencia alélica menor: 0,055.

OR: 2,5

Significancia estadística $\alpha = 0,05$ y potencia de 80%

N: 250 pacientes.

Criterios de inclusión

- Pacientes de 18 años o más.
- Pacientes con administración de efavirenz o atazanavir.
- Pacientes categoría clínica A1, A2, B1 y B2 según Guía Clínica Chilena de VIH (2013).
- Pacientes que accedan a firmar el consentimiento informado.

Criterios de Exclusión

- Pacientes con falla renal o hepática previa a tratamiento antirretroviral.
- Pacientes sin información clínica disponible requerida por el trabajo de tesis.

Aspectos éticos

Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, Declaración de Helsinki y considerando el uso de las buenas prácticas clínicas (GCP), y buenas prácticas de laboratorio (GLP).

Leyes nacionales:

N°20.120 sobre la investigación científica en el ser humano y su genoma, prohíbe la clonación humana.

N°19.628 sobre la protección de la vida privada.

N°20.584 que regula los derechos y deberes que tienen las personas en relación con acciones vinculadas a su atención de salud.

Consideraciones

Efavirenz

Reacciones adversas

Se agrupan pesadillas, insomnio, ansiedad e intento suicida como “eventos adversos a nivel de SNC”.

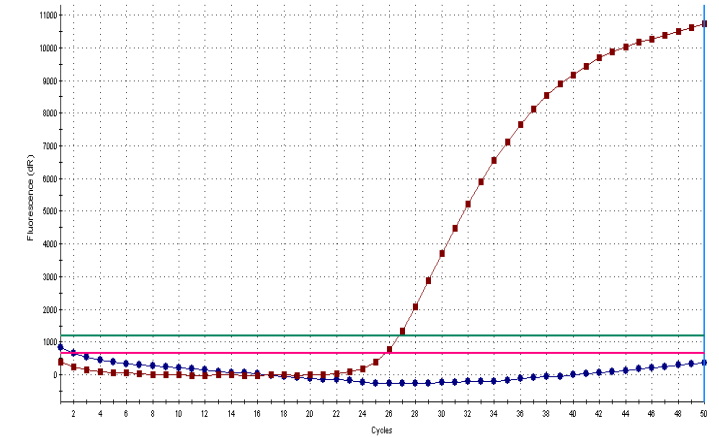
Atazanavir

Hiperbilirrubinemia

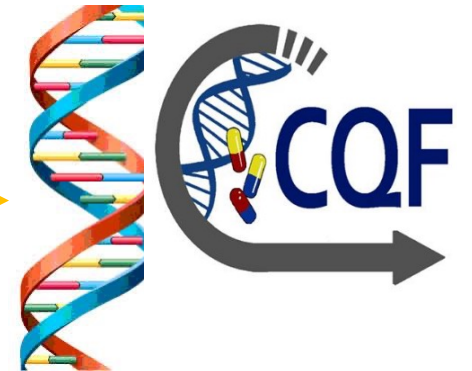
Se definió como hiperbilirrubinemia valores por sobre 1,2 mg/dL. (Valor de referencia según Laboratorio clínico del HSJD).

Se definió como hiperbilirrubinemia moderada a severa a valores sobre 1,9 mg/dL según Guía Clínica Chilena de VIH.

Determinación de frecuencias alélicas y genotípicas de *CYP2B6**6 y *UGT1A1**28 en población general chilena

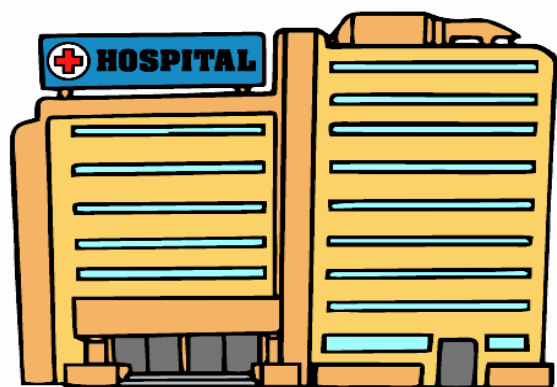
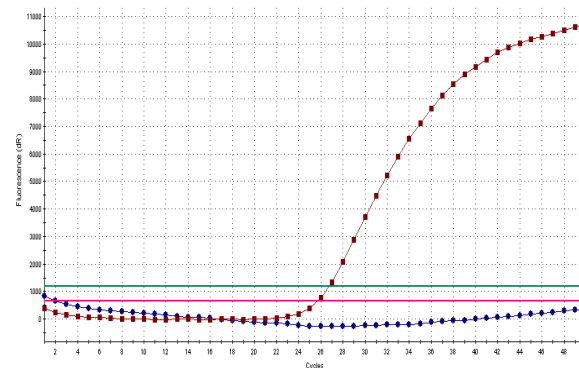


Obtención y tratamiento de muestras sanguíneas para muestra de pacientes que viven con VIH

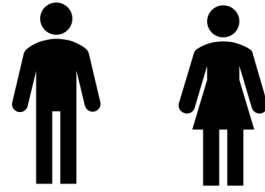


E.Z.N.A. Blood DNA Mini Kit, OMEGA®

Obtención y tratamiento de muestras sanguíneas para muestra de pacientes que viven con VIH



Modelos de herencia



Variante UGT1A1*28

Adición de TA en caja TATA

Genotipos

6 / 6

6 / 7

7 / 7

Alelo de riesgo

Codominante

6 / 6

6 / 7

7 / 7

Dominante

6 / 6

6 / 7 + 7 / 7

Recesivo

6 / 6 + 6 / 7

7 / 7

Análisis estadístico

Se realizó un análisis exploratorio de cada variable.

Las variantes genéticas se analizaron como modelo de herencia codominante, dominante y recesivo.

Se determinó la asociación individual de cada variante genética con cada reacción adversa recopilada: cada RAM representa un *outcome*.

Se utilizó análisis de regresión logística univariada y se incorporaron en una regresión logística múltiple utilizando el método *stepwise regression* ($p\text{-value} < 0,2$).

La significación estadística se estableció con $p\text{-value} < 0,05$.

El paquete estadístico utilizado fue R.

Resultados y discusión

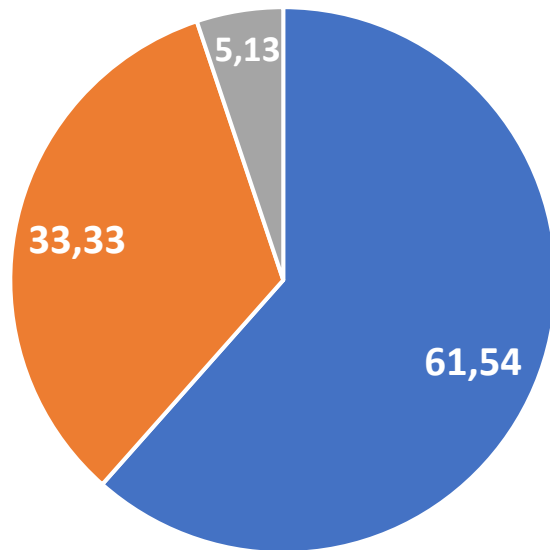
Características de la muestra de pacientes que viven con VIH

Edad	años
Media + DE	35,9 ± 10,4
Mediana	34
Grupo etario (años)	n (%)
20-29	23 (32,86)
30-39	26 (37,14)
40-49	15 (21,43)
≥ 50	6 (8,57)
Sexo	n (%)
Femenino	14 (20)
Masculino	56 (80)

DE: Desviación estándar, ATV: atazanavir, EFV: efavirenz.

Características de la muestra de pacientes que viven con VIH

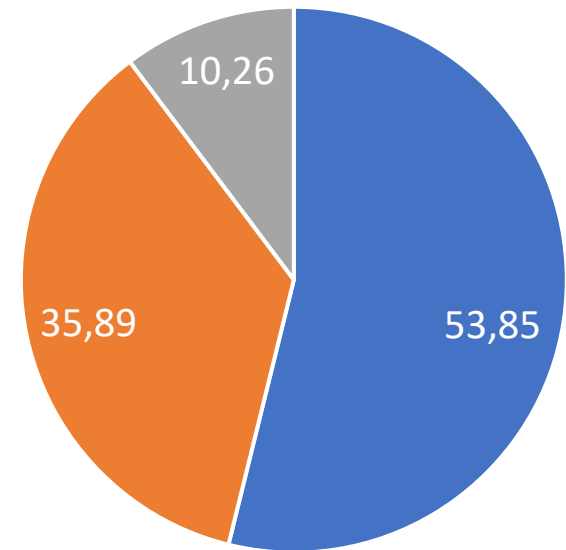
Pacientes con ATV



Terapia antirretroviral

- + ■ abacavir/lamivudina
- + ■ tenofovir/emtricitabina
- + ■ zidovudina/lamivudina

Pacientes con EFV



Reacciones adversas

RAM	%	Pacientes tratados con EFV	Pacientes tratados con ATV
Hiperbilirrubinemia ^a	28	3	25
Malestar gastrointestinal	19	7	12
Rash cutáneo	10	7	3
Mareo	13	12	1
Pesadillas	12	11	1
Insomnio	5	4	1
Cefalea	6	3	3
Fiebre	2	1	1
Ansiedad	1	1	0
Lipodistrofia	1	1	0
Dislipidemia	1	1	0
Intento suicida	2	1	1
SNC^b	15	13	2

EFV: efavirenz; ATV: atazanavir; SNC: Sistema Nervioso Central.

^a Bilirrubina total >1,2 mg/dL

^b Pesadilla, insomnio, ansiedad e intentos suicidas se agruparon como RAM a nivel de SNC.

Frecuencias alélicas

	Frecuencia alélica en este estudio +	Población Chilena	Población Europea*	Colombia*	México*	Perú*	Puerto Rico*
CYP3A4*1B (rs2740574) <i>frecuencia del alelo C</i>	0,06	0,06**	0,03	0,10	0,07	0,04	0,19
CYP3A5*3 (rs 776746) <i>frecuencia del alelo C</i>	0,89	0,76**	0,94	0,81	0,77	0,88	0,74
UGT1A1 (rs 8175347) frecuencia del alelo 7 Nota	0,36	0,31***	0,30	0,34	0,37	0,45	0,36
CYP2B6*6 (rs3745274) <i>frecuencia del alelo T</i>	0,36	0,24****	0,24	0,37	0,31	0,46	0,35

* Frecuencias alélicas por poblaciones y subpoblaciones en el proyecto 1000 genomas.

** Roco et al, 2012.

*** Echeverría, 2017.

**** Burgos, 2017.

+ Pacientes que viven con VIH

Nota: UGT1A1* 28 (rs 8175347) fue determinado indirectamente mediante la variante UGT1A1*80 (rs 887829) por sondas TaqMan®

*Identificar la relación entre las variantes genéticas CYP2B6*6c.518G>T, CYP3A4*1B y CYP3A5*3 y efectos adversos asociados a terapia con efavirenz.*

Regresión logística univariada entre CYP2B6 c.518G>T (rs3745274) y pesadillas en pacientes tratados con EFV

Modelo de herencia	Genotipo	OR	p-value	95% IC
Codominante	G/G	1	Ref	
	G/T	2,5	0,321	0,409 – 15,292
	T/T	13,0	0,026*	1,360 – 124,297
Dominante	G/G	1	Ref	
	G/T + T/T	3,9	0,117	0,711 – 21,406
Recesivo	G/G + G/T	1	Ref	
	T/T	7,43	0,037*	1,120 – 49,244

OR: odds ratio; Ref: referencia; *p-value < 0,05, IC: intervalo de confianza.

Regresión logística univariada entre *CYP2B6* c.518G>T (rs3745274) y reacciones adversas a nivel de SNC agrupadas (pesadillas, insomnio, ansiedad e intentos suicidas) en pacientes tratados con EFV

Modelo de herencia	Genotipo	OR	p-value	95% IC
Codominante	G/G	1	Ref	-
	G/T	3,25	0,195	0,547 – 19,316
	T/T	32,50	0,009*	2,384 – 444,145
Dominante	G/G	1	Ref	-
	G/T + T/T	5,5	0,048*	1,013 – 29,850
Recesivo	G/G + G/T	1	Ref	-
	T/T	15,63	0,018*	1,582 – 154,279

OR: *odds ratio*; Ref: referencia; **p-value* < 0,05, IC: intervalo de confianza.

Regresión logística univariada de *CYP2B6**6 c.518G>T (rs3745274) e hiperbilirrubinemia en pacientes tratados con EFV.

Modelo de herencia	Genotipo	OR	p-value	95% IC
Codominante	G/G	1	Ref	-
	G/T	0,82	0,894	0,047 – 14,389
	T/T	2,80	0,495	0,146 – 53,706
Dominante	G/G	1	Ref	-
	G/T + T/T	1,27	0,850	0,105 – 15,385
Recesivo	G/G + G/T	1	Ref	-
	T/T	3,1	0,390	0,235 – 40,895

OR: *odds ratio*; Ref: referencia; **p-value* < 0,05, IC: intervalo de confianza.

Identificar la relación entre los polimorfismos genéticos en UGT1A1 y los niveles de bilirrubina no conjugada en pacientes en terapia con atazanavir

Regresión logística univariada entre *UGT1A1**28 (TA₇) y niveles de bilirrubina con punto de corte 1,2 mg/dL en pacientes tratados con ATV.

Modelo de herencia	Genotipo	OR	p-value	95% IC
Codominante	TA ₆ /TA ₆	1	Ref	
	TA ₆ /TA ₇	1,25	0,769	0,283 – 5,525
	TA ₇ /TA ₇	5,83	0,151	0,525 – 64,822
Dominante	TA ₆ /TA ₆	1	Ref	
	TA ₆ /TA ₇ + TA ₇ /TA ₇	1,76	0,438	0,422 – 7,333
Recesivo	TA ₆ /TA ₆ + TA ₆ /TA ₇	1	Ref	
	TA ₇ /TA ₇	5,06	0,151	0,553 – 46,242

OR: *odds ratio*; Ref: referencia; **p-value* < 0,05, IC: intervalo de confianza.

Regresión logística univariada entre *UGT1A1**28 (TA₇) y niveles de bilirrubina > 1,9 mg/dL (moderada y severa hiperbilirrubinemia) en pacientes tratados con ATV

Modelo de herencia	Genotipo	OR	p-value	95% IC
Codominante	TA ₆ /TA ₆	1	Ref	
	TA ₆ /TA ₇	1,75	0,467	0,387 – 7,915
	TA ₇ /TA ₇	12,25	0,043*	1,080 – 138,988
Dominante	TA ₆ /TA ₆	1	Ref	
	TA ₆ /TA ₇ + TA ₇ /TA ₇	2,7	0,177	0,638 – 11,457
Recesivo	TA ₆ /TA ₆ + TA ₆ /TA ₇	1	Ref	
	TA ₇ /TA ₇	8,5	0,058	0,931 – 77,597

OR: *odds ratio*; Ref: referencia; **p-value* < 0,05, IC: intervalo de confianza.

Regresión logística univariada entre *UGT1A1**28 (TA₇) y rash en modelo recesivo en pacientes tratados con ATV.

Modelo de herencia	Genotipo	OR	p-value	95% IC
Recesivo	TA ₆ /TA ₆ + TA ₆ /TA ₇	1	Ref	
	TA ₇ /TA ₇	10	0,077	0,777 - 128,775

OR: *odds ratio*; Ref: referencia; **p-value* < 0,05, IC: intervalo de confianza.

Regresión logística univariada entre *CYP3A5**3 e hiperbilirrubinemia en modelo recesivo en pacientes tratados con ATV.

Modelo de herencia	Genotipo	OR	p-value	95% IC
Recesivo	AA + AG	1	Ref	
	GG	0,71	0,638	0,172 – 2,937

OR: *odds ratio*; Ref: referencia; **p-value* < 0,05, IC: intervalo de confianza.

Regresión logística multivariada - Efavirenz

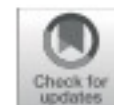
Modelo codominante *CYP2B66**
Pesadillas
Insomnio
Malestar gastrointestinal
Ansiedad
Intento suicida

Variables	AIC
Inicio	34,235
Pesadillas, insomnio, malestar gastrointestinal, ansiedad e intento suicida	32,26
Pesadillas, insomnio, ansiedad e intento suicida	30,34
Pesadillas, insomnio e intento suicida	28,73

Regresión logística multivariada - Atazanavir

Modelo recesivo *UGT1A1**28
Hiperbilirrubinemia (1,9mg/dL)
Rash

Variables	AIC
Inicio	54,61
Hiperbilirrubinemia modelo recesivo	52,71



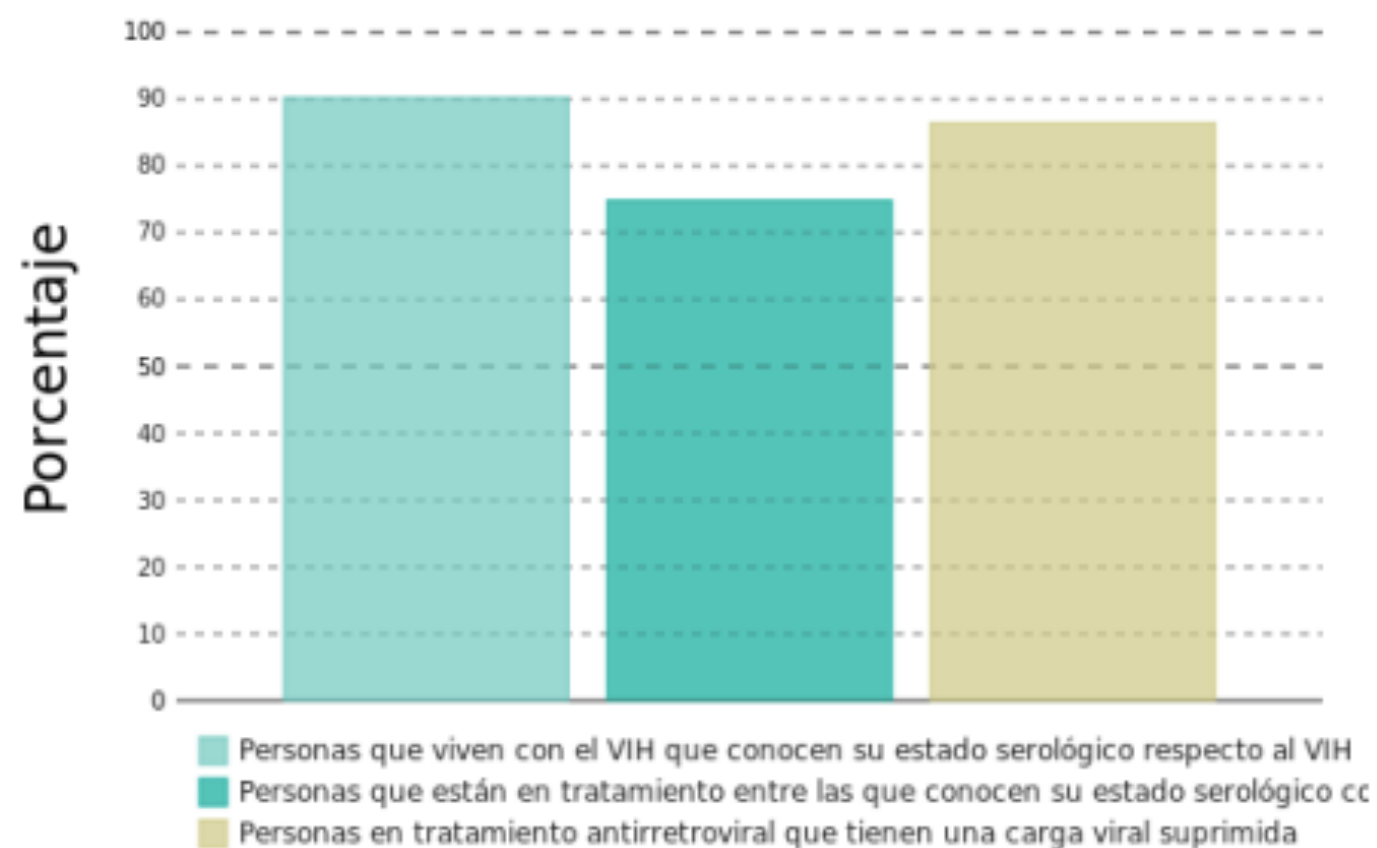
Pharmacogenetic Associations Between Atazanavir/*UGT1A1**28 and Efavirenz/rs3745274 (*CYP2B6*) Account for Specific Adverse Reactions in Chilean Patients Undergoing Antiretroviral Therapy

Daniela Poblete¹, Fernando Bernal², Gabriel Llull³, Sebastian Archiles³, Patricia Vasquez², Leonardo Chanqueo², Nicole Soto¹, María A. Lavanderos^{1,4}, Luis A. Quiñones^{1,4} and Nelson M. Varela^{1,4}*

¹Laboratory of Chemical Carcinogenesis and Pharmacogenetics, Department of Basic and Clinical Oncology, Faculty of Medicine, University of Chile, Santiago, Chile, ²Department of Infectious Diseases, Hospital San Juan de Dios, Santiago, Chile, ³Clinical Laboratory, Hospital San Juan de Dios, Santiago, Chile, ⁴Latin American Network for the Implementation and Validation of Clinical Pharmacogenomics Guidelines (RELIVAF-CYTED), Madrid, Spain

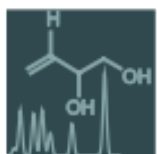
OPEN ACCESS

Avances hacia 90-90-90 meta, Chile (2019)



Proyecciones

La estrategia de ONUSIDA es lograr que al año 2030, 95% de los pacientes conozcan su diagnóstico, 95% estén bajo TAR y 95% tengan su carga viral indetectable. Aplicar estudios farmacogenéticos prospectivos y validar las guías clínicas CPIC en América Latina pueden ayudar a que esta estrategia se cumpla en nuestro país, donde aún nos encontramos lejos de llegar a esos porcentajes en sus dos últimos parámetros.



Article

Dolutegravir Discontinuation for Neuropsychiatric Symptoms in People Living with HIV and Their Outcomes after Treatment Change: A Pharmacogenetic Study

Jessica Cusato ^{1,*} , Alberto Borghetti ², Elisabetta Teti ³, Maurizio Milesi ⁴, Maria Cristina Tettoni ⁴, Stefano Bonora ⁴, Mattia Trunfio ⁴ , Antonio D'Avolio ¹ , Mirko Compagno ³ , Simona Di Giambenedetto ², Giovanni Di Perri ⁴ and Andrea Calcagno ⁴

Article

Dolutegravir Discontinuation for Neuropsychiatric Symptoms in People Living with HIV and Their Outcomes after Treatment Change: A Pharmacogenetic Study

Jessica Cusato ^{1,*}, Alberto Borghetti ², Elisabetta Teti ³, Maurizio Milesi ⁴, Maria Cristina Tettoni ⁴, Stefano Bonora ⁴, Mattia Trunfio ⁴, Antonio D'Avolio ¹, Mirko Compagno ³, Simona Di Giambenedetto ², Giovanni Di Perri ⁴ and Andrea Calcagno ⁴

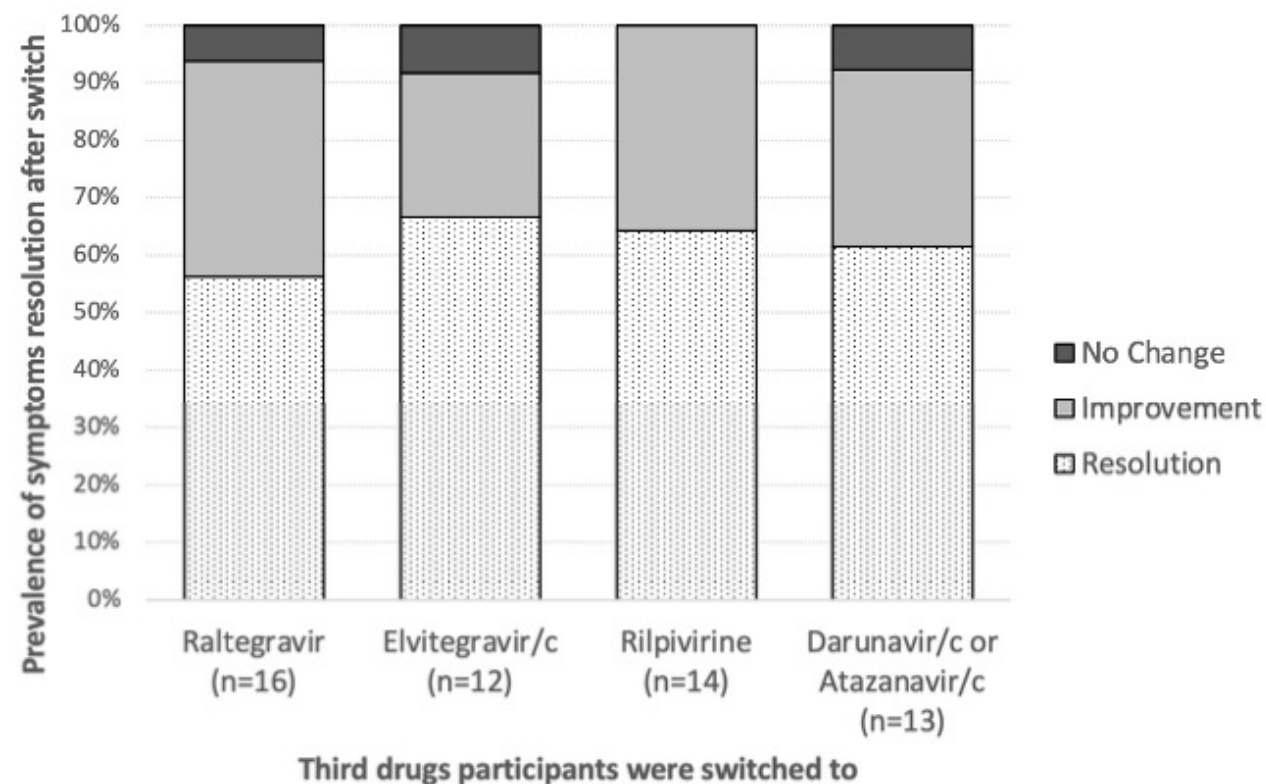


Figure 3. Prevalence of neuropsychiatric symptom resolution after dolutegravir discontinuation according to the antiretrovirals patients were switched to.



Dolutegravir Discontinuation for Neuropsychiatric Symptoms in People Living with HIV and Their Outcomes after Treatment Change: A Pharmacogenetic Study

Jessica Cusato ^{1,*}, Alberto Borghetti ², Elisabetta Teti ³, Maurizio Milesi ⁴, Maria Cristina Tettoni ⁴, Stefano Bonora ⁴, Mattia Trunfio ⁴, Antonio D'Avolio ¹, Mirko Compagno ³, Simona Di Giambenedetto ², Giovanni Di Perri ⁴ and Andrea Calcagno ⁴

6. Conclusions

In conclusion, we observed that 10.2% of patients starting DTG discontinued the drug for neurological/neuropsychological side effects and that those with pre-existing psychiatric comorbidities and with genetic variants in *SLC22A2* gene (encoding for OCT2) were at higher risk of such adverse outcomes. We also reported here that the single nucleotide polymorphisms we studied (*SLC22A2* 808 C>A) was unevenly distributed among people living with HIV diagnosed with psychiatric disorders, suggesting a potential genetic/disease interaction. We finally reported here that in 38.2% of patients, a complete resolution of NPS was not observed after DTG discontinuation, suggesting the involvement of additional factors.



Muchas gracias!

Gorbea, Región de la Araucanía, Chile.