



**Tesis de Licenciatura**  
**Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA**  
**Centro de Investigaciones sobre Porfirinas y Porfirias**



**VARIANTES DEL GEN DE RESISTENCIA A  
MULTIDROGAS Y DE LA GLUTATIÓN S-TRANSFERASA.  
SU EFECTO EN EL DESENCADENAMIENTO DE LA PORFIRIA  
CUTÁNEA TARDÍA EN INDIVIDUOS INFECTADOS CON EL VIRUS  
DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA**



## INTRODUCCIÓN

- **Porfiria Cutánea Tardía (PCT):**
  - ✓ Deficiencia en la **Uroporfirinógeno decarboxilasa (URO-D)**.
  - ✓ **Hereditaria o adquirida** (relación 1:4).
  - ✓ Argentina: **16% PCT** infectados con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (**VIH**).  
Población general: 0,3%.
  
- El gen de resistencia a multidrogas (**ABCB1**):
  - ✓ Glicoproteína transmembrana (Pg-p) → **Transporte xenobióticos**.
  - ✓ Variantes → Alteran absorción, distribución y eliminación de fármacos.  
→ Exones 26 (rs1045642, c.3435C>T), 21 (rs2032582, c.2677G>T/A) y 12 (rs1128503, c.1236C>T).
  
- Glutación-S-transferasas (**GST**):
  - ✓ Enzimas del **Sistema Metabolizante de Drogas de Fase II** → Desintoxicación celular.
  - ✓ Variantes genéticas alteran actividad: *GSTT1 nula*, *GSTM1 nula* y *GSTP1* (rs1695, c.313 A>G).



## HIPÓTESIS

**Variantes** en los genes que codifican para las proteínas que intervienen en el **flujo de xenobióticos** y en el **Sistema Metabolizante de Drogas de Fase II** están involucradas en el desencadenamiento de la **PCT** en individuos infectados con **VIH**.

## OBJETIVOS

Objetivo general: Evaluar el rol de **variantes genéticas** en el desencadenamiento de la **PCT**. Explicar las **bases genéticas** de la asociación **PCT-VIH**.

• Objetivos específicos:

- 1) Establecer la **frecuencia de las variantes** de los genes **ABCB1** y **GST** en individuos Control, VIH, PCT y PCT-VIH.
- 2) Determinar si existe **combinación de variantes** que implique **riesgo de desencadenar PCT**.



## MATERIALES Y MÉTODOS

### ■ Grupos:

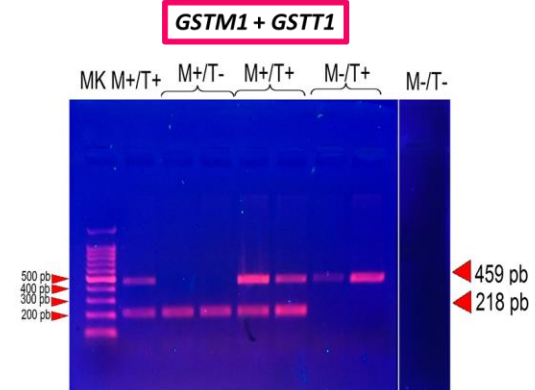
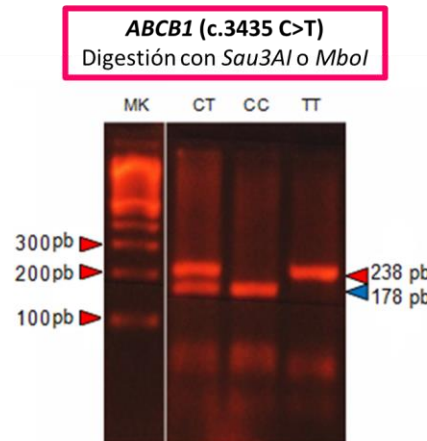
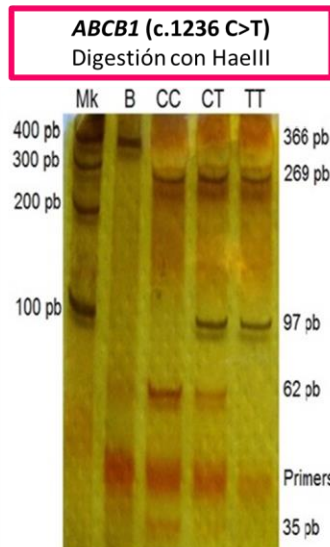
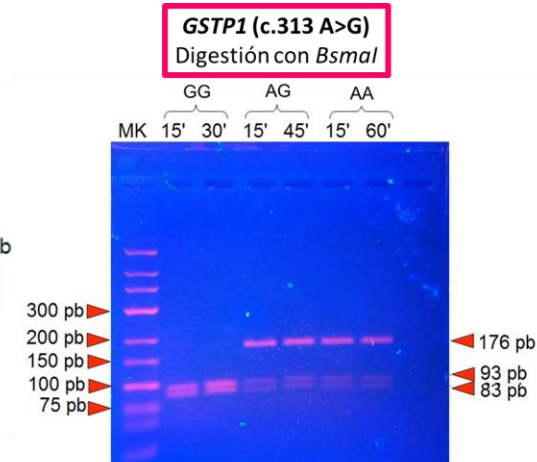
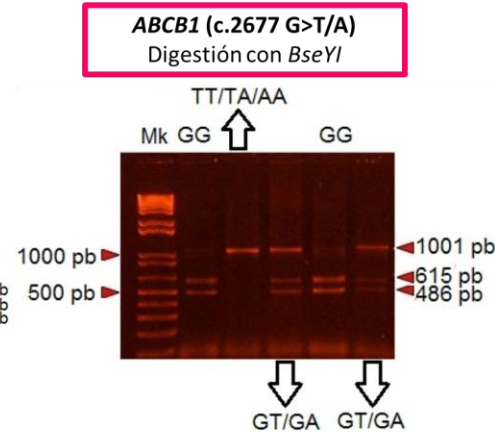
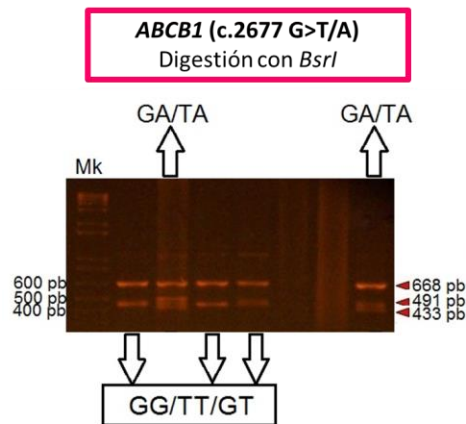
- ✓ Control.
- ✓ VIH.
- ✓ PCT.
- ✓ PCT-VIH.

### ■ Material biológico:

- ✓ Sangre entera.

### ■ Genotipificación:

- ✓ *ABCB1* y *GSTP1*:  
PCR-RFLP.
- ✓ *GSTT1* y *GSTM1*:  
PCR multiplex.





# VARIANTES EN EL GEN ABCB1

Control VIH PCT PCT-VIH

GRUPOS	FRECUENCIA ALÉLICA						
	c.3435C>T		c.1236C>T		c.2677G>T/A		
	C	T	C	T	G	T	A
Control (n = 60)	0,64	0,36	0,67	0,33	0,52	0,45	0,03
VIH (n = 35)	0,54	0,46	0,61	0,39	0,61	0,37	0,02
PCT (n = 40)	0,48	<b>0,52*</b>	0,41	<b>0,59*</b>	0,50	0,48	0,02
PCT-VIH (n = 40)	0,45	<b>0,55*</b>	0,65	0,35	0,37	<b>0,61*</b>	0,02

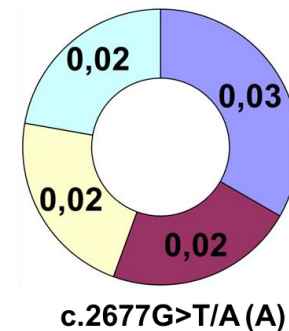
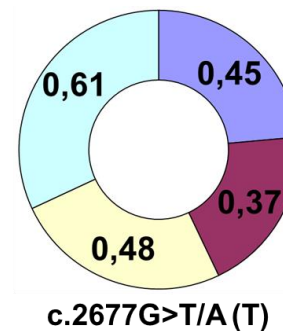
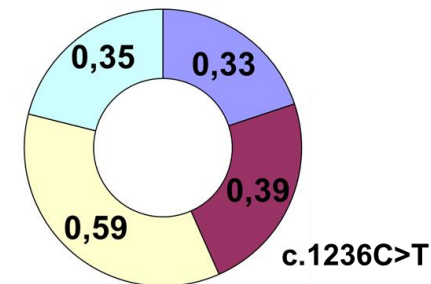
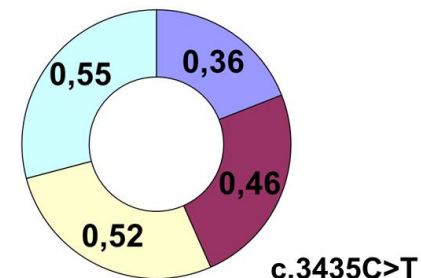
(\*) p < 0,05

**Desencadenamiento PCT**

NO EXCLUSIVO VIH

INDEPENDIENTE VIH

ASOCIADO VIH





## VARIANTES EN EL GEN *ABCB1*

GRUPOS	FRECUENCIA GENOTÍPICA									
	c.3435C>T			c.1236C>T			c.2677G>T/A			
	CC	CT	TT	CC	CT	TT	GG	GT	TT	TA/GA
Control (n = 60)	33,3	61,4	5,3	41,0	51,0	8,0	32,5	40,0	22,5	5,0/0
VIH (n = 35)	22,9	62,8	14,3	25,7	71,4	2,9	40,0	42,8	14,3	2,9/0
PCT (n = 40)	16,3	62,8	20,9*	6,9	69,0	24,1*	22,0	53,7	19,5	2,4/2,4
PCT-VIH (n = 40)	18,2	54,5	27,3*	33,3	59,0	7,7	5,9	61,8	29,4*	2,9/0

(\*)  $p < 0,05$

**Desencadenamiento PCT**

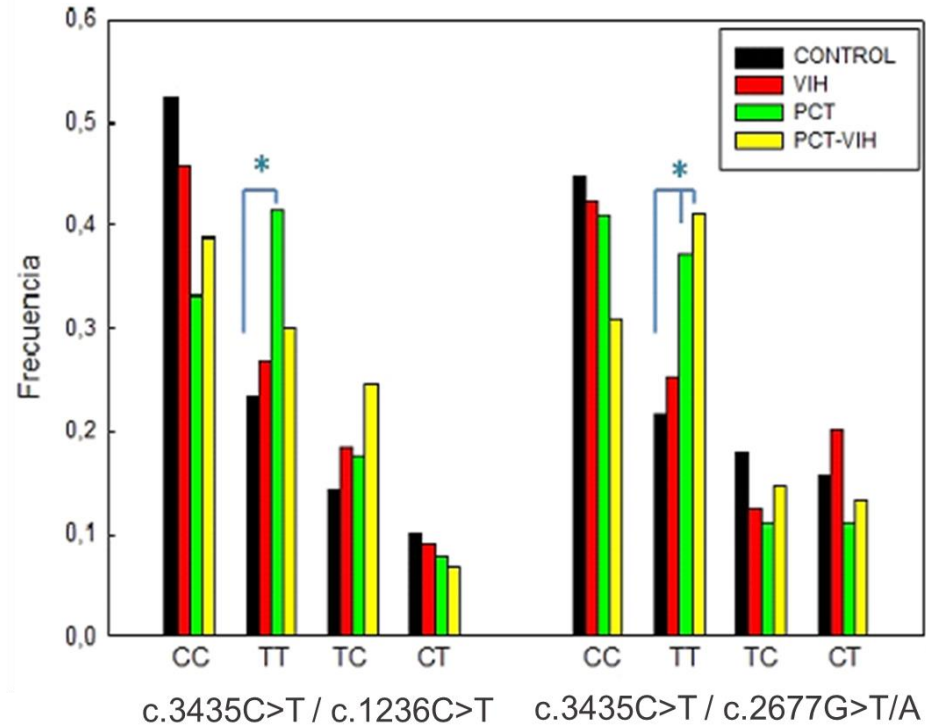
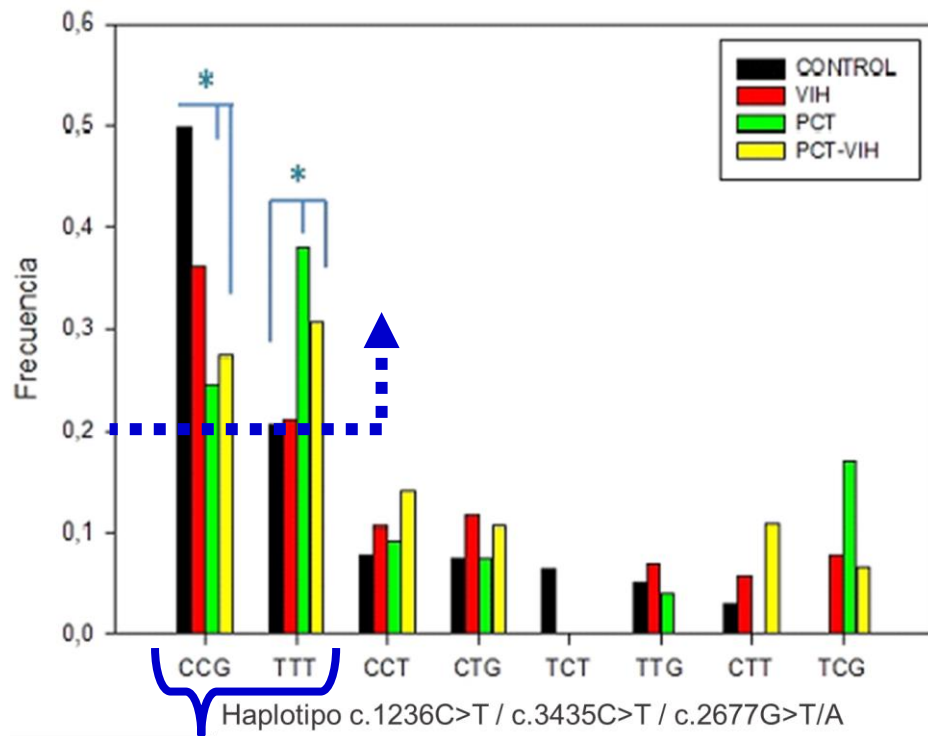
NO EXCLUSIVO VIH

INDEPENDIENTE VIH

ASOCIADO VIH



# HAPLOTIPOS: VARIANTES EN EL GEN ABCB1



**TTT → Predisposición a desencadenar PCT**

PCT: OR = 12,70 (1,98-81,31; p<0,01);  
PCT-HIV: OR = 4,64 (1,16-18,57; p<0,05)

**INDEPENDIENTE VIH**

PCT: OR = 6,53  
(1,72-24,70; p<0,01)

**NO EXCLUSIVO VIH**

PCT: OR = 2,32 (0,81-6,64; p<0,05);  
PCT-HIV: OR = 3,61 (1,25-10,32; p<0,05)

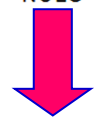
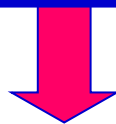
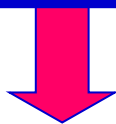
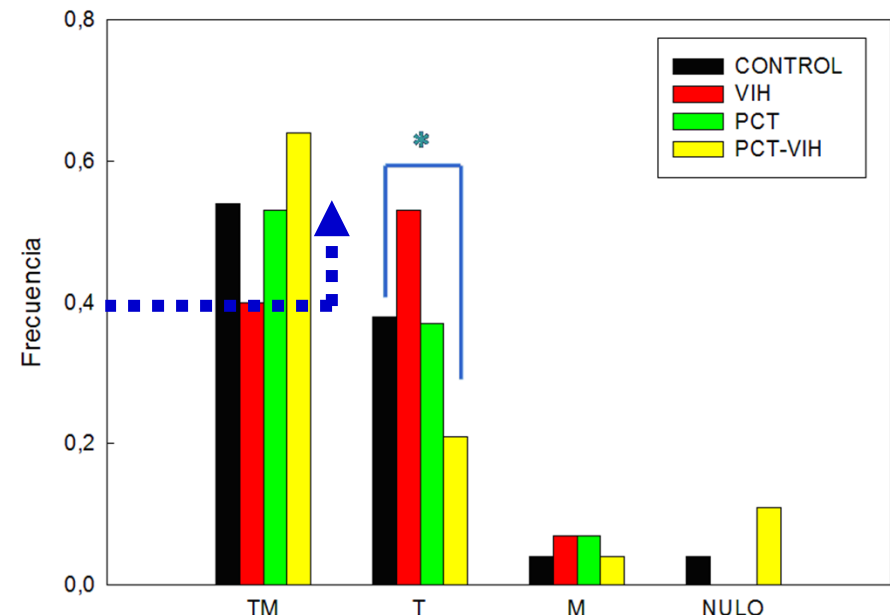


# FRECUENCIAS GENOTÍPICAS: *GSTT1* Y *GSTM1*

GRUPOS	FRECUENCIA GENOTÍPICA			
	<i>GSTT1</i>		<i>GSTM1</i>	
	+/+ ; +/-	-/-	+/+ ; +/-	-/-
Control (n = 24)	91.67	8.33	58.33	41.67
VIH (n = 30)	93.33	6.67	46.67	53.33
PCT (n = 19)	89.47	10.53	63.16	36.84
PCT-VIH (n = 28)	85.71	<b>14.29#</b>	67.86	<b>32.14*</b>

(\*)  $p < 0,05$

(#)  $p = 0,07$



TENDENCIA: **Ausencia *GSTT1*** → Predisposición a desencadenar **PCT en VIH**

**Presencia *GSTM1*** → Predisposición a desencadenar **PCT en VIH**

**Presencia *GSTT1* + Ausencia *GSTM1*** → ↑ predisposición a desencadenar **PCT en VIH**

**NO detectado en VIH y PCT**

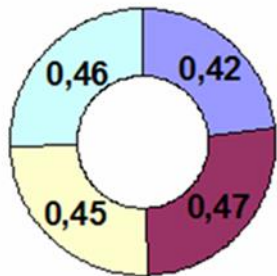




## FRECUENCIA ALÉLICA Y GENOTÍPICA: *GSTP1*

GRUPOS	FRECUENCIA ALÉLICA	
	A	G
Control (n=24)	0,58	0,42
VIH (n=36)	0,53	0,47
PCT (n=20)	0,55	0,45
PCT-VIH (n=26)	0,54	0,46

GRUPOS	FRECUENCIA GENOTÍPICA		
	AA	AG	GG
Control (n=24)	29,2	58,3	12,5
VIH (n=36)	27,8	50,0	22,2
PCT (n=20)	25,0	60,0	15,0
PCT-VIH (n=26)	26,9	53,9	19,2



■ Control ■ VIH ■ PCT ■ PCT-VIH

***GSTP1* → NO predisposición a desencadenar PCT**

## CONCLUSIONES

- 1º estudio de rol de variantes en *ABCB1* y *GST*, en PCT-VIH.
- **Variantes genéticas:** transporte de fármacos (*ABCB1*) y detoxificación celular (*GST*) → **desencadenamiento de PCT:**
  - ✓ ***ABCB1*:** Haplotipo TTT, alelo T y genotipo TT: c.3435C>T (no específico VIH), c.1236C>T (independiente VIH) y c.2677G>T/A (asociado a VIH).
  - ✓ ***GST*:** Presencia de *GSTM1* y ausencia de *GSTT1* (asociado a VIH).
- **Factores externos y/o genéticos** → ↑ **Hepatotoxicidad** → **Inhibición de URO-D** → **PCT**.
- Individuos con VIH → terapia crónica → daño colateral ¿? → **FARMACOGENÉTICA**.

**¡MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN!**