



Revista Internacional de Investigación e Innovación Tecnológica

Página principal: www.riit.com.mx

Caracterización y prevalencia de los polimorfismos de los farmacogenes *CYP2C8* y *CYP2C9* implicados en el metabolismo de anti-inflamatorios no esteroideos en población del norte de México

Characterization and prevalence of polymorphisms of *CYP2C8* and *CYP2C9* pharmacogenosy involved in the metabolism of non-steroidal anti-inflammatory drugs in a northern Mexican population

Michel-Martínez, H.^a, González-Galarza, F.F.^a, López-Márquez, F.C.^a, Prieto-Hinojosa, A.I.^a, Argüello-Astorga, J.R.^{a,b}, Arellano-Pérez Vertti, R.D.^{a*}

^a Facultad de Medicina-Unidad Torreón, Universidad Autónoma de Coahuila. Torreón, México.

^b Instituto de Ciencia y Medicina Genómica, Torreón, Coahuila, México.

hadamimar@gmail.com; faviel.gonzalez@uadec.edu.mx; francisco.lopez@uadec.edu.mx; adprietoh@uadec.edu.mx; rafael_arguello@hotmail.com; danielarellano@uadec.edu.mx*

Aplicación empresarial: Diseño de aplicaciones de software que permitan analizar variantes genéticas relacionadas al metabolismo de fármacos.

Innovación tecnológica: Caracterización de la diversidad genética en los genes *CYP2C8* y *CYP2C9* en una población del norte de México.

Área de aplicación industrial: La innovación presentada puede aplicarse en la práctica clínica. Al conocer la frecuencia de los diferentes fenotipos metabolizadores en una muestra de la población mexicana, es posible tener un panorama más real de los diferentes metabolismos y, por consiguiente, realizar una mejor prescripción, teniendo como fin que el paciente consuma sólo la dosis necesaria por sus características genéticas y que evite la aparición de efectos no deseados o que no logre obtener el efecto terapéutico deseado.

Recibido: 22 febrero 2022

Aceptado: 11 octubre 2022

Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) constitute a group of drugs that differ in their therapeutic efficacy and toxicity. The P450 superfamily (CYP) enzyme system is the main system involved in the metabolism of these drugs. Different polymorphisms in the *CYP2C8* and *CYP2C9* genes code for this enzyme system, which is involved in the first metabolic steps of these drugs, which is reflected in the bioavailability, pharmacokinetics and risk of adverse events. There is a wide variation of frequencies in different ethnic groups for genetic variants in *CYP2C8* and

CYP2C9. For this reason, the objective of this research was to report the frequencies of the *1, *2 and *3 alleles of the CYP2C8 and CYP2C9 genes in a mestizo Mexican population residing in northern Mexico. Additionally, we compare these allelic frequencies with those reported in other regions

232 blood samples from mestizo Mexican individuals from northern Mexico, were analyzed and genotyped with the Affymetrix Axiom® Precision Medicine Research Array (PMRA) with approximately 900,000 SNPs. The frequency report was made by direct counting and compared with other Mexican and world populations. In this way, the polymorphisms of the CYP2C8 and CYP2C9 genes were characterized. The allele frequencies found were CYP2C9*1= 88.1% (normal), CYP2C9*2=8.0% (inactive), CYP2C9*3=3.9% (inactive), CYP2C8*1=88.8% (normal), CYP2C8*2=2.2% (inactive) and CYP2C8*3=5.2% (inactive). For CYP2C8, 18 genotypes (3.8%) generated could not be determined due to ambiguities at the time of identification.

In this study, it was possible to find genotypic and phenotypic frequencies similar to those reported in the Mexican population, but with a wide variability in the frequencies of the different alleles corresponding to the CYP2C8 and CYP2C9 genes for other ethnic groups; Given the wide variability of the drug efficacy and potential adverse events related to them, the foundation of this molecular information will allow us to use genomic data in the clinical processes of patients and the practice of precision medicine, and in this way be able to classify individuals according to their ability to metabolize NSAIDs, which will not only be reflected in expecting a better therapeutic response but also in estimating the probability of the risk of adverse events due to these drugs in each individual.

Key words: CYP2C8, CYP2C9, polymorphisms, NSAID, Mexican population.

Resumen

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) constituyen un grupo de fármacos que difieren en su eficacia terapéutica y toxicidad. El sistema enzimático de la superfamilia (CYP) P450 está involucrado principalmente en el metabolismo de estos fármacos. Los diferentes polimorfismos en los genes *CYP2C8* y *CYP2C9* codifican para este sistema enzimático que participa en los primeros pasos metabólicos de estos medicamentos, lo que se refleja en la biodisponibilidad, farmacocinética y riesgo de eventos adversos. Existe una amplia variación de frecuencias en diferentes poblaciones en el mundo y en nuestro país para las variantes genéticas en *CYP2C8* y *CYP2C9*. Por tal motivo, el objetivo de esta investigación fue reportar las frecuencias de los alelos *1, *2 y *3 de los genes *CYP2C8* y *CYP2C9* en población mexicana mestiza que reside en el norte de México. Adicionalmente comparamos estas frecuencias alélicas con las reportadas en otras regiones.

Se analizaron 232 muestras sanguíneas de individuos mexicanos mestizos del norte de México, las cuales se genotipificaron con el microarreglo Axiom® Precision Medicine Research Array de Affymetrix con aproximadamente 900,000 SNPs. El reporte de frecuencias se realizó por conteo

directo y se comparó con otras poblaciones mexicanas y del mundo. De esta manera, se caracterizaron los polimorfismos de los genes *CYP2C8* y *CYP2C9*. Las frecuencias alélicas encontradas fueron *CYP2C9**1= 88.1% (normal), *CYP2C9**2=8% (inactivo), *CYP2C9**3=3.9% (inactivo), *CYP2C8**1=88.8% (normal), *CYP2C8**2=2.2% (inactivo) y *CYP2C8**3=5.2% (inactivo). En *CYP2C8*, no fue posible determinar 18 genotipos (3.8%) generados por presentar ambigüedades en el momento de la identificación.

En este estudio fue posible encontrar frecuencias genotípicas y fenotípicas similares a las reportadas en diferentes etnias de México, pero con una amplia variabilidad respecto a las frecuencias de los diferentes alelos correspondientes a los genes *CYP2C8* y *CYP2C9*, para otras poblaciones en el mundo; dada la amplia variabilidad de la eficacia de fármacos y potenciales eventos adversos relacionados a éstos, el fundamento de esta información molecular nos permitirá emplear datos genómicos en los procesos clínicos de los pacientes y la práctica de una medicina de precisión, y de esta manera poder clasificar a los individuos de acuerdo a su capacidad metabolizadora de los AINEs, lo que no solo se reflejará en esperar una mejor respuesta terapéutica sino en estimar la probabilidad en el riesgo de eventos adversos debidos a éstos fármacos en cada individuo.

Palabras clave: *CYP2C8*, *CYP2C9*, polimorfismos, AINEs, población mexicana.

Introducción

El citocromo P450 (*CYP450*), es una superfamilia de enzimas (Santes-Palacios *et al.*, 2016) con actividad metabólica determinada por los polimorfismos en los genes *CYP* (Sosa-Macías & LLerena, 2013). Estos polimorfismos determinan la variabilidad interindividual relacionada con la respuesta terapéutica y eventos adversos asociados a fármacos.

En el genoma humano existen 57 genes *CYP* activos divididos en 18 familias de enzimas y 43 subfamilias que codifican para proteínas (Mescher & Haarmann-Stemmann, 2018; Nebert, Wikvall, & Miller, 2013; Sim & Ingelman-Sundberg, 2010). En el metabolismo de fármacos, la familia *CYP450* 1, 2 y 3 son las que principalmente participan en el metabolismo de muchos compuestos endógenos y exógenos (Xing *et al.*, 2021). Las variantes de esta familia enzimática metabolizan diferentes tipos de

medicamentos tales como antihipertensivos, antidiabéticos, antineoplásicos, anticoagulantes, anticonvulsivos e indiscutiblemente, los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Los AINEs son fármacos que pertenecen a diferentes familias químicas, pero comparten tres acciones terapéuticas que los definen como grupo: analgésica, antiinflamatoria y antipirética, como, por ejemplo: ibuprofeno, ketorolaco, naproxeno y diclofenaco. Estos fármacos son ampliamente consumidos por la población, ya sea a través de prescripción médica o compra libre (Rollason, Flora Samer, Daali, & Alexandre Desmeules, 2014).

Los AINEs actúan principalmente a través de la inhibición de dos vías enzimáticas: ciclooxigenasa 1 (COX-1) y ciclooxigenasa 2 (COX-2). Aunque se consideran fármacos eficaces y seguros, la inhibición de estas dos vías enzimáticas también puede estar

asociada a diversos efectos adversos (Sostres, Gargallo, & Lanas, 2013).

Con el advenimiento en el estudio de la farmacogenética, se han podido establecer ciertos factores genéticos que influyen en el metabolismo de los AINEs. Los genes y sus polimorfismos, así como sus proteínas (enzimas) que de ellos derivan, generan variabilidad en las características

farmacocinéticas de los AINEs, lo que a su vez ocasiona diferencias en la eficacia y toxicidad de éstos (Wyatt, Pettit, & Harirforoosh, 2012).

Diferentes autores han estudiado las características farmacocinéticas de los AINEs a partir de diferentes variantes alélicas relacionadas a la superfamilia CYP450. La Tabla 1 muestra algunos ejemplos.

Tabla 1. Ejemplo de fenotipos metabolizadores y características farmacocinéticas de diferentes AINEs en relación a variantes alélicas de *CYP2C8* y *CYP2C9*.

Variante Alélica	Fenotipo metabólico	AINE	C _{max} (ng ml ⁻¹)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (mean±S.D.) (g h/ml)	Referencia
CYP2C9*1/*13	Lento	Meloxicam	2270 _ 472 (1907, 2633)	4.0 (3.0–5.0)	109.7 ±15.8 (97.6, 121.8)	(J. W. Bae, Choi, Jang, & Lee, 2011)
CYP2C9*3	Lento	Celecoxib	469 (218–865)	2.0 (1.6–3.0)	4 (34–100)	(Kirchheiner et al., 2003)
CYP2C8 *1/*3	Rápido	Ibuprofeno	25.9±7.0	1.32±0.66	81±18	(López-Rodríguez et al., 2008)
CYP2C9 *1/*3	Lento	S-Ibuprofeno	30.350	2.50	182	(López-Rodríguez et al., 2008)
CYP2C9*1/*2	Lento	Piroxicam	2.2 _ 0.5		256 _ 97	(Perini, Vianna-Jorge, Brogliato, & Suarez-Kurtz, 2005)
CYP2C9*1/*3	Normal	Naproxeno	045.750 ± 003.90	000.710 ± 000.19	769.930 ± 102.50	(J.-W. Bae et al., 2009)
CYP2C9*2	Lento	Diclofenaco	2.3	0.4	3.0	(Yasar et al., 2001)

Por lo anterior, es importante comprender la farmacogenética y la farmacogenómica de los AINEs para que, por medio de una medicina más personalizada, se puedan obtener los mejores resultados terapéuticos con el menor riesgo de eventos adversos entre los que destacan: reacciones alérgicas, molestias digestivas, complicaciones cardiovasculares y renales, entre otras.

La familia de enzimas CYP2C son el sistema enzimático más importante que participan en el metabolismo de los AINEs. Sin embargo, la actividad de éstas es variable en los diferentes AINEs. Los dos genes más estudiados que participan en el metabolismo de los AINEs son *CYP2C8* y *CYP2C9*.

El gen *CYP2C8* se ubica en el cromosoma 10q24.1 y codifica un miembro de la superfamilia de enzimas CYP450, que se localiza en diferentes compartimentos (por ejemplo, la membrana del retículo endoplasmático) y es responsable del metabolismo oxidativo de xenobióticos, entre los que se incluyen más de 100 fármacos (Gustincich, Manfioletti, Del Sal, Schneider, & Carninci, 1991). Hasta este momento, han sido identificadas 18 variantes alélicas con diversas implicaciones clínicas (Adehin, Bolaji, & Kennedy, 2017).

En cuanto al gen *CYP2C9*, éste se localiza en el brazo largo del cromosoma 10q24.2,

formado por 10 exones e intrones de gran tamaño; su longitud es de 55,734 pb y codifica para una proteína de 490 aminoácidos (Alcazar-González *et al.*, 2013). Hasta la fecha, 71 alelos han sido reportados en la base de datos de PharmVar para *CYP2C9* (Adehin *et al.*, 2017).

Los diferentes polimorfismos en los genes *CYP2C8* y *CYP2C9* codifican para las enzimas que participan en el proceso de biodisponibilidad, farmacocinética y riesgo de eventos adversos de los AINEs. Aunque estas enzimas son las principalmente involucradas en el metabolismo de dichos fármacos, su rol de participación en el metabolismo difiere para los diferentes AINEs.

Así, por ejemplo, *CYP2C8*, tiene un rol predominante (mayor a 90%) para metabolismo de ibuprofeno, entre 50% y 90% para diclofenaco y mínimo rol metabólico para dipirona (menos 50%). *CYP2C9* participa en > 90% del metabolismo de fármacos como celecoxib, ibuprofeno, lornoxicam y piroxicam; para otros como aceclofenaco, diclofenaco, flurbiprofeno, indometacina, meloxicam y tenoxicam, la participación de *CYP2C9* en el metabolismo es menor (50% a 90%); y, un tercer grupo de AINEs que son metabolizados solo parcialmente (menos de 50%), tales como aspirina y dipirona (Agúndez, García-Martín, & Martínez, 2009; García-Martín, Martínez, Tabarés, Frías, & Agúndez, 2004; Martínez *et al.*, 2005). (Stamer & StÜber, 2007).

Actualmente se sabe que la variabilidad (polimorfismos) en los genes que codifican para estos sistemas enzimáticos es uno de varios factores que influye en la farmacocinética de los AINEs, lo que puede contribuir a las diferencias en la respuesta terapéutica, la toxicidad y las reacciones adversas a los fármacos, de lo que depende su

uso clínico (Arnaldo, Thompson, Lopes, Suffys, & Santos, 2013).

Existen diferencias en las poblaciones del mundo y dentro de los diferentes grupos étnicos en México, en las frecuencias de los polimorfismos genéticos de *CYP450*, lo que a su vez influye en las variaciones de la biodisponibilidad de los fármacos. Esto se traduce en diferencias interindividuales en términos de la farmacocinética y respuesta a los medicamentos. Al respecto, los polimorfismos genéticos más frecuentes en el metabolismo de los AINEs son *CYP2C8*2* en población Africana (0.18%), *CYP2C8*3* y *CYP2C8*4* en caucásicos (0.095% a 0.17 % y 0.054% a 0.075%, respectivamente) y *CYP2C8*5* en población oriental (0.0025% a 0.009%) (García-Martín, Martínez, Ladero, & Agúndez, 2006).

Para *CYP2C9*, la mayoría de sus variaciones genéticas ocasionan una actividad enzimática disminuida para el metabolismo de AINEs. Las variantes más comunmente asociadas a una actividad enzimática disminuida son *CYP2C9*2*, *3, *5, *6 y *11. Asimismo, existe una amplia variación interétnica entre distintas poblaciones para *CYP2C9*. Por ejemplo, en individuos caucásicos las más comunes son *CYP2C9*2* (0.08% a 0.191%) y *CYP2C9*3*. En poblaciones orientales, *CYP2C9*2* está ausente y *CYP2C9*3* es poco frecuente (1-3%). En poblaciones africanas, las frecuencias de las variantes *CYP2C9*2*, *3, *5, *6 y *11, oscilan entre el 1 y el 3%. Adicionalmente, la frecuencia es muy variable entre americanos y británicos (8% y 19%, respectivamente) (García-Martín *et al.*, 2006; Xie, Prasad, Kim, & Stein, 2002).

En México, se ha reportado una frecuencia de 0.1%, con prevalencia heterocigota y homocigota de 14 y 3% para *CYP2C9*2* y 0.03% con 7% de heterocigosidad y sin homocigosidad para *CYP2C9*3*, siendo la prevalencia de *CYP2C9*2* muy parecida a la

de la población caucásica, y la de *CYP2C9**3 a la población asiática (Aguilar, Rojas, & Collados, 2008).

Adicionalmente, en un estudio en población mestizo-mexicana, mestizo-tepehuanes y españoles, los autores confirmaron estos hallazgos previos, respecto a una frecuencia alélica *CYP2C9**2 más baja en mexico-amerindios (Dorado *et al.*, 2011).

El objetivo de esta investigación fue reportar las frecuencias de los alelos *1, *2 y *3 de los genes *CYP2C8* y *CYP2C9* en población mexicana mestiza que reside en el norte de México y comparar el ajuste de las frecuencias alélicas con otras reportadas en México y otras partes del mundo.

Materiales y Equipos

Población de Estudio

Estudio transversal en el que se analizaron 232 muestras sanguíneas de individuos mexicanos mestizos (129 mujeres y 103 hombres) residentes de diferentes regiones del norte de México (principalmente de la región de la Comarca Lagunera incluyendo municipios de los estados de Coahuila y Durango), mayores de 18 años, sin parentesco sanguíneo, cuya ancestría fue descrita como mexicanos mestizos hasta la segunda generación (padres) y que aceptaron participar en el proyecto de investigación y firmaron la carta de consentimiento informado. El tamaño de la muestra se estimó en base a una población infinita. Para este cálculo se consideró la frecuencia para el alelo *CYP2C9**2 de 2.3% perteneciente a una muestra de individuos con ancestría mexicana que residen en los Ángeles, California (MXL) reportada en la base de datos HapMap, migrada posteriormente a la base de datos 1K genomes y disponible en Ensembl a través de su portal web (www.ensembl.org).

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Medicina-Unidad Torreón de la Universidad Autónoma de Coahuila, con el número de referencia: C.B/01-05-21 y realizado de conformidad con los principios éticos para la investigación médica con seres humanos de la Declaración de Helsinki.

Métodos Experimentales

Obtención e Integridad del ADN

Se recolectaron muestras de sangre periférica en tubos con EDTA, mismos que se centrifugaron durante 10 minutos a 4000 rpm para separar los diferentes componentes. Para extraer la capa de leucocitos se usó una pipeta automática y puntilla estéril de 1000 µL. Los leucocitos obtenidos se conservaron en refrigeración a 4 °C, entre 24 y 72 horas, para la extracción del ADN. El ADN genómico se aisló de los leucocitos mediante el procedimiento estándar de extracción DTAB-CTAB (Gustincich *et al.*, 1991) que tiene como principio el uso de detergentes y solventes orgánicos para obtener ADN. Para comprobar la integridad y concentración del ADN, se realizó electroforesis en gel de agarosa al 1% y espectrofotometría, respectivamente.

Genotipificación

Para la genotipificación de todas las muestras se utilizó el microarreglo Axiom® Precision Medicine Research Array (PMRA) de Affymetrix con aproximadamente 900,000 SNPs.

Clasificación de Fenotipos Metabolizadores

Las muestras que presentaron el alelo *1 fueron portadoras del alelo silvestre o tipo salvaje (wild type), con genotipo homocigoto *1/*1 las cuales se identificaron como fenotipo metabolizador extensivo o normal. Los genotipos homocigotos *2/*2, *3/*3 y el heterocigoto *2/*3 fueron fenotipos

metabolizadores lentos (PM), mientras que los genotipos *1/*2 y *1/*3 se denominaron fenotipo metabolizador intermedio (IM).

Adicionalmente, se realizó la búsqueda de las frecuencias de los fenotipos metabolizadores de *CYP2C8* y *CYP2C9* en población mexicana, de diferentes grupos étnicos (mixteco, chontal, maya, teenek, entre otros), así como también las frecuencias reportadas en otras poblaciones del mundo (África, Brasil, India) todo esto con la finalidad de conocer el comportamiento de las frecuencias encontradas en esta investigación con lo reportado en dichas poblaciones.

Análisis Estadístico

Las frecuencias de alelos, genotipos, fenotipos metabolizadores y polimorfismos se generaron por conteo directo. Las distribuciones de frecuencia de genotipos se probaron para determinar la concordancia con el equilibrio de Hardy-Weinberg realizando la prueba de χ^2 . Adicionalmente, se llevó a cabo la comparación para bondad de ajuste con prueba χ^2 de la distribución de las frecuencias de *CYP2C8**2, *CYP2C8**3, *CYP2C9**2 y *CYP2C9**3 con los resultados reportados en otras poblaciones (Brasil, África, India) y diferentes grupos étnicos de

México (Chontales, Mixtecos, Coras entre otros).

Resultados

En este estudio, se analizaron las frecuencias alélicas *1, *2 y *3 de los genes *CYP2C8* y *CYP2C9* de mexicanos mestizos.

En el análisis del polimorfismo en el gen *CYP2C8* se encontró una frecuencia de los alelos *1, *2 y *3 de 88.8%, 2.2 % y 5.2% respectivamente. Al revisar los alelos identificados, se procedió a clasificar a los individuos de acuerdo con su fenotipo metabolizador, donde se observó que aproximadamente el 79.7% de la muestra presentó un fenotipo metabolizador extensivo (*1/*1), 12.5% intermedio (*1/*2, *1/*3), mientras que ningún participante presentó un fenotipo de metabolismo lento (*2/*2, *3/*3, *2/*3) (Tabla 2). Asimismo, se observaron 18 genotipos que presentaron ambigüedad en la identificación de los alelos, lo cual impidió determinar con exactitud los alelos constituyentes. En este caso la ambigüedad es generada debido a que la combinación diferentes alelos son capaces de generar el mismo genotipo, por lo que no es posible hacer la diferenciación adecuada de los alelos formadores.

Tabla 2. Frecuencias alélicas y genotípicas del gen *CYP2C8* en 232 individuos mexicanos.

Alelo/ Genotipo	Fenotipo metabolizador	Frecuencia n	%
<i>CYP2C8</i> *1		206	88.8
<i>CYP2C8</i> *2		5	2.2
<i>CYP2C8</i> *3		12	5.2
No determinados (*?)		9	3.8
<i>CYP2C8</i> *1/*1	Extensivo	185	79.7
<i>CYP2C8</i> *1/*2	Intermedio	9	3.9
<i>CYP2C8</i> *1/*3	Intermedio	20	8.6
<i>CYP2C8</i> *2/*2	Pobre	0	0
<i>CYP2C8</i> *2/*3	Pobre	0	0
<i>CYP2C8</i> *3/*3	Pobre	0	0
<i>CYP2C8</i> *?/*3	No determinado	4	1.7
<i>CYP2C8</i> *1/*?	No determinado	13	5.6
<i>CYP2C8</i> *2/*?	No determinado	1	0.4

*?: alelo no identificado por presencia de ambigüedad.

En el *CYP2C9*, 205 (88.1%) de los individuos fueron wild type, mientras que para el alelo *2 se identificaron 19 individuos portadores (8.0%) y el alelo *3 solo se identificó en el 3.9 de la muestra. De acuerdo con su fenotipo metabolizador, el 76.7 % de los individuos genotipificados fueron identificados como

metabolizadores extensivos (*1/*1), el 22.8% se identificó como metabolizadores intermedios (*1/*2, *1/*3) y sólo el 0.4% correspondió a metabolizadores lentos pertenecientes solo al genotipo *3/*3 (Tabla 3).

Tabla 3. Frecuencias alélicas y genotípicas del gen *CYP2C9* en 232 individuos mexicanos.

Alelo/ Genotipo	Fenotipo metabolizador	Frecuencia n	%
<i>CYP2C9</i> *1		205	88.1
<i>CYP2C9</i> *2		19	8.0
<i>CYP2C9</i> *3		9	3.9
<i>CYP2C9</i> *1/*1	Extensivo	178	76.7
<i>CYP2C9</i> *1/*2	Intermedio	37	15.9
<i>CYP2C9</i> *1/*3	Intermedio	16	6.9
<i>CYP2C9</i> *2/*2	Pobre	0	0
<i>CYP2C9</i> *2/*3	Pobre	0	0
<i>CYP2C9</i> *3/*3	Pobre	1	0.4

Posteriormente, para *CYP2C8* se realizó una comparación de las frecuencias alélicas *2 y *3 de la muestra de estudio con respecto a datos publicados previamente alrededor del

mundo por otros autores, incluyendo una muestra de mexicanos mestizos y 7 muestras poblacionales de diferentes países (Figura 1, Tabla 4).

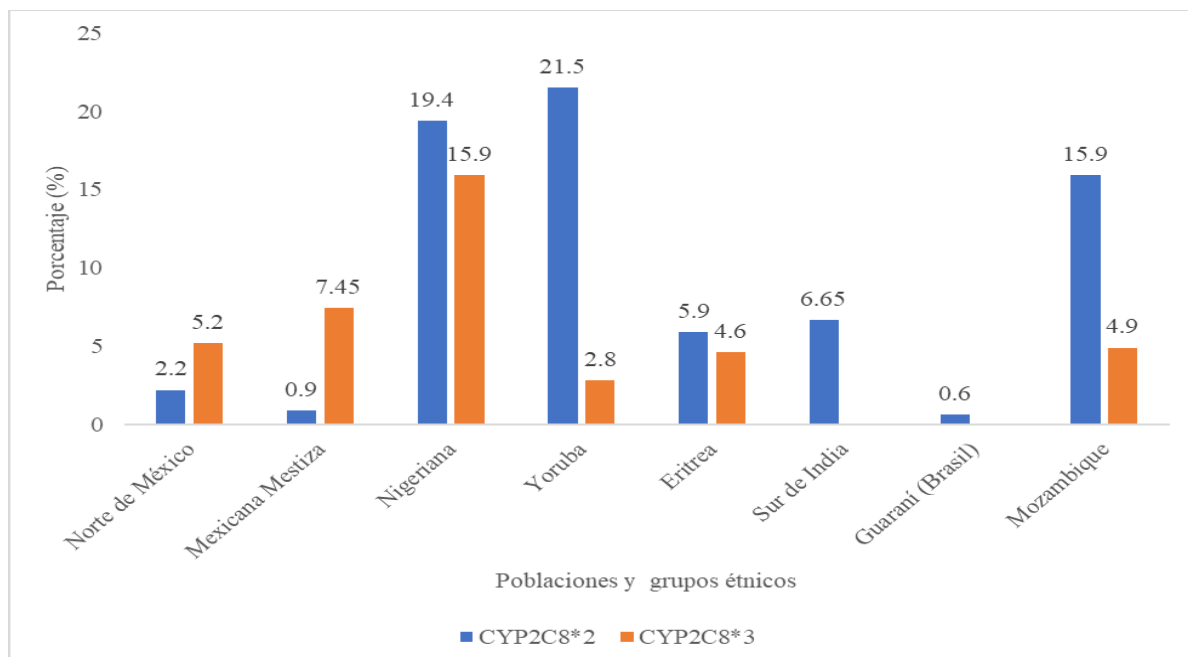


Figura 1. Distribución de las frecuencias (%) de los alelos *2 y *3 del gen *CYP2C8* en otras poblaciones a nivel global (Cuautle-Rodríguez *et al.*, 2019; Saldaña-Cruz *et al.*, 2016; Sánchez-Pozos *et al.*, 2016; Urrutia, Laytén, & Velarde, 2008; Vargens, Petzl-Erler, & Suarez-Kurtz, 2012; Yin *et al.*, 2017).

Tabla 4. Distribución de las frecuencias (%) de los alelos *2 y *3 del gen *CYP2C8* en otras poblaciones a nivel global.

Grupo étnico /Población	n	Mujeres / hombres	CYP2C 8*2	CYP2C 8*3	Año de publicación	Referencia
Norte de México	232	129 mujeres / 103 hombres	2.2	5.2		Esta investigación
Mexicana mestiza	241	241 mujeres	0.9	7.45	2013	Alcazar-González et al., 2013.
China (Han)	244	NR	0	0	2017	Yin et al., 2017
Nigeriana	178	57 mujeres / 121 hombres	19.4	15.9	2017	Adehin, Bolaji, & Kennedy, 2017.
Eritrea	380	220 mujeres / 160 hombres	5.9	4.6	2020	Habtemikael et al., 2020.
Guaraní (Brasil)	90	54 mujeres / 36 hombres	0.6	0	2012	Vargens, Petzl-Erler, & Suarez-Kurtz, 2012.
Mozambiqueña	360	99 mujeres / 261 hombres	15.9	0	2013	Arnaldo et al., 2013.

NR: no reportado

En la Tabla 5, se observa que al comparar las frecuencias de nuestro estudio y la de los otros grupos, el alelo *2 fue significativamente más frecuente en poblaciones africanas, excepto en la población eritrea ($p=0.659$); sin embargo, la frecuencia de este alelo en la región norte, fue significativamente mayor que en

comparación a una muestra mexicana mestiza y guaraní. Se muestra adicionalmente, con referencia al alelo *3 que sólo la población nigeriana mostró una diferencia significativamente mayor en la frecuencia de este alelo comparado a la muestra de nuestro estudio (Figura 1).

Tabla 5. Comparativo en la distribución de las frecuencias de *CYP2C8**2 y *CYP2C8**3 entre región del norte de México y otras poblaciones mundiales y de México.

<i>CYP2C8</i> *2	Región norte de México	Población nigeriana	Población Mexicana mestiza	Población mozambique	Población Guaraní (Brasil)	Población Eritrea
Frecuencia (%)	2.2	19.4	0.9	15.9	0.6	5.9
$p<0.05$		3.180×10^{-10} *	0.001*	7.522×10^{-9} *	6.791×10^{-7} *	0.659
<i>CYP2C8</i> *3	Región norte de México	Población nigeriana	Población Mexicana mestiza	Población mozambique	Población Eritrea	Población Guaraní (Brasil)
Frecuencia (%)	5.2	15.9	7.45	4.9	4.6	NR 0
$p<0.05$		0.00004*	0.130	0.953	0.737	

Prueba χ^2 para la bondad de ajuste. *Significativo. NR: no reportado.

Para el gen *CYP2C9* también se realizó la búsqueda y comparación de las frecuencias de los alelos *2 y *3 encontradas en esta investigación contra las reportadas en seis muestras de mexicanos mestizos y en seis

grupos étnicos de México de diferentes regiones (Figura 2, Tabla 6). Específicamente en el grupo étnico mazahua no se encontró ningún individuo portador del alelo *2 o *3.

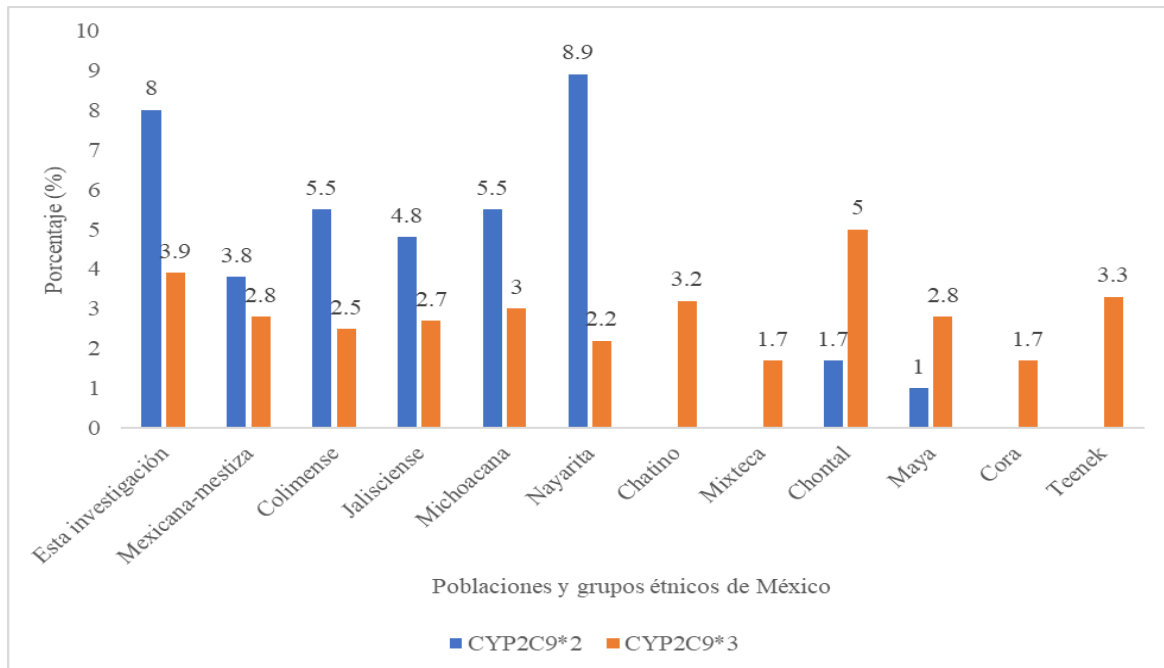


Figura 2. Distribución de las frecuencias alélicas (%) *2 y *3 del gen *CYP2C9* en poblaciones mexicanas (Saldaña-Cruz et al., 2016; Sánchez-Pozos et al., 2016)

Tabla 6. Distribución de las frecuencias alélicas (%) *2 y *3 del gen *CYP2C9* en poblaciones mexicanas.

Grupo étnico/ Población	n	Mujeres / hombres	<i>CYP2C9</i> *2	<i>CYP2C9</i> *3	Año de publicación	Referencia
Norte de México	23	129 mujeres / 103 hombres	8.0	3.9		Esta investigación
Mexicana-mestiza	24	79 mujeres / 169 hombres	3.8	2.8	2019	Cuautle-Rodríguez et al., 2019.
Colimense	10	NR	5.5	2.5	2016	Saldaña-Cruz et al., 2016.
Jalisciense	14	NR	4.8	2.7	2016	Saldaña-Cruz et al., 2016.
Michoacanense	11	NR	5.5	3.0	2016	Saldaña-Cruz et al., 2016.
Nayarita	7	NR	8.9	2.2	2016	Saldaña-Cruz et al., 2016.
Mazahua	3	NR	0.0	0.0	2016	Sánchez-Pozos et al., 2016.
Chatino	47	NR	0.0	3.2	2016	Sánchez-Pozos et al., 2016.
Mixteco	31	NR	0.0	1.7	2016	Sánchez-Pozos et al., 2016.
Chontal	30	NR	1.7	5.0	2016	Sánchez-Pozos et al., 2016.
Maya	19	NR	1.0	2.8	2016	Sánchez-Pozos et al., 2016.
Cora	9	NR	0.0	1.7	2016	Sánchez-Pozos et al., 2016.
Teenek	30	NR	0.0	3.3	2016	Sánchez-Pozos et al., 2016.

NR: no reportado

La Tabla 7, nos muestra la comparación en la distribución de las frecuencias de los alelos CYP2C9*2 y CYP2C9*3 de la muestra de nuestro estudio con otras poblaciones de México. Podemos observar que la frecuencia en la distribución del alelo *2, fue

significativamente mayor en la región norte que en otras poblaciones del país, excepto en Nayarit; sin embargo, para el alelo *3, la diferencia solo fue significativamente mayor respecto a poblaciones mixteca y cora.

Tabla 7. Comparativo en la distribución de las frecuencias de CYP2C9*2 y CYP2C9*3 entre región del norte de México y otras poblaciones mexicanas.

CYP2C9 *2	Norte México	Mexicana Mestiza	Colima	Jalisco	Michoacán	Nayarit	Chontal	Maya	Chatino	Mixteco	Coro
Frecuencia (%)	8.0	3.8	5.5	4.8	5.5	8.9	1.7	1.0	NR	NR	NR
p<0.05		0.00034*	0.026*	3.498 _{E-11*}	1.806 _{E-24*}	0.723	8,428 _{E-15*}	3.570 _{E-28*}			
CYP2C9 *3	Norte México	Mexicana Mestiza	Colima	Jalisco	Michoacán	Nayarit	Chontal	Maya	Chatino	Mixteco	Coro
Frecuencia (%)	3.9	2.8	2.5	2.7	3.0	2.2	5.0	2.8	3.2	1.7	1.7
p<0.05		0.308	0.178	0.278	0.427	0.064	0.433	0.300	0.552	0.010	0.010

Prueba χ^2 para la bondad de ajuste. *Significativo. NR: No reportado.

Discusión

En los últimos años un gran número de análisis genéticos han sido efectuados en el área de farmacogenética con el fin de analizar la variación en la respuesta a determinados fármacos. En el caso de los AINEs, los estudios han estado enfocados en conocer la gran variabilidad tanto en la respuesta como en el posible daño ocurrido en pacientes con un metabolismo lento o reducido.

En este estudio, los análisis de las frecuencias alélicas y genotípicas fueron calculados con el propósito de caracterizar los polimorfismos en los genes CYP2C8 y CYP2C9 asociados al metabolismo de AINEs en población mexicana, principalmente examinando una muestra correspondiente a individuos que residen en el norte de México. Para el análisis se consideraron los diferentes genotipos generados por los alelos *1, *2 y *3 de los genes CYP2C8 y CYP2C9, así como su fenotipo en términos de metabolismo

(metabolizadores extensivos/normales, metabolizadores intermedios y metabolizadores lentos).

De acuerdo con la revisión de Guardado-Estrada (Guardado-Estrada, Queipo, Meraz-Ríos, & Berumen-Campos, 2008), México está conformado principalmente por el mestizaje de dos poblaciones (española y nativos americanos), y posteriormente con una contribución en menor proporción de la población africana, por eso la importancia de los estudios de variación genética para su aplicación en la farmacogenética.

Al contrastar las frecuencias reportadas en diferentes poblaciones del mundo con la obtenida en esta investigación respecto al alelo CYP2C9*2, se encontró que la población China Han (Wang et al., 2020), Kinh un grupo étnico de Vietnam, butanés, italiana, feroés, guaraní y ecuatoriana presentan una frecuencia menor al 8.0%. Por

otro lado, la población turca, serbia (Skadrić & Stojković, 2020), española, croata (Ganoci et al., 2017), serbo-bosniana, noruega, danés (Pedersen et al., 2010), rusa (Panchenko et al., 2020), han reportado una frecuencia alélica más grande a la analizada en este artículo. En cuanto al alelo *3, se identificó que, de las poblaciones mencionadas anteriormente, la ecuatoriana, guaraní, butanés reportaron frecuencias menores a 3.9% (Dorji, Wangchuk, Boonprasert, Tarasuk, & Na-Bangchang, 2019; Vargens et al., 2012; Vicente et al., 2014).

Solo la frecuencia alélica *2 del gen *CYP2C8*, reportada por Álcazar-Gonzalez y colaboradores en 2013 (Alcazar-González et al., 2013) presenta una frecuencia significativamente diferente respecto a la reportada en esta investigación. Es de resaltar las diferencias significativas de la distribución alélica *CYP2C9**2 entre la población del norte de México respecto a otras poblaciones del país (Mexicanos mestizos, Colima, Jalisco, Michoacán y las etnias Maya y Chontal).

Sin duda, los alelos de este gen, así como sus implicaciones en la salud han sido muy poco abordadas, lo cual puede ser una perspectiva de estudio para futuras investigaciones, al ser un gen que participa activamente en el metabolismo de fármacos para tratar la diabetes como es la pioglitazona, rosiglitazona, también con la ranitidina, paclitaxel, entre otros fármacos.

Conclusiones

En este proyecto de investigación se caracterizaron los polimorfismos de los genes *CYP2C8* y *CYP2C9* de 232 individuos mexicanos, las frecuencias alélicas encontradas fueron *CYP2C9**1= 88.1%, *CYP2C9**2=8.0%, *CYP2C9**3=3.9%, *CYP2C8**1=88.8%, *CYP2C8**2=2.2% y *CYP2C8**3=5.2%. En este estudio fue posible

encontrar diferencias significativas en la distribución alélica de *CYP2C9**2 con otras poblaciones mexicanas y amplia variabilidad en las frecuencias de los diferentes alelos correspondientes a los genes *CYP2C8**2 y *3, respecto a otros grupos étnicos en el mundo, lo que sin duda, resalta la importancia de considerar el fundamento de esta información molecular como parte de la medicina de precisión, puesto que poder clasificar a los individuos de acuerdo a su capacidad metabolizadora de los AINEs, no solo se reflejará en esperar una mejor respuesta terapéutica sino en estimar la probabilidad en el riesgo de eventos adversos debidos a estos fármacos.

Agradecimientos

Este estudio fue apoyado por el Fondo Destinado a Promover el Desarrollo de la Ciencia y la Tecnología en el Estado de Coahuila (FONCYT COAH-2020-C14-C044 asignado a RDAPV) y al Instituto de Ciencia y Medicina Genómica.

Declaración de Conflicto de Intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses, así como también no existen intereses financieros en su realización y publicación.

Referencias Bibliográficas

- Adehin, A., Bolaji, O. O., & Kennedy, M. A. (2017). Polymorphisms in *CYP2C8* and *CYP3A5* genes in the Nigerian population. *Drug metabolism and pharmacokinetics*, 32(3), 189-191.
- Aguilar, B., Rojas, J. C., & Collados, M. T. (2008). Prevalence of *CYP2C9* variants in the Mexican population. *Archives of medical research*, 4(39), 463.
- Agúndez, J. A., García-Martín, E., & Martínez, C. (2009). Genetically

- based impairment in CYP2C8-and CYP2C9-dependent NSAID metabolism as a risk factor for gastrointestinal bleeding: is a combination of pharmacogenomics and metabolomics required to improve personalized medicine? *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 5(6), 607-620.
- Alcazar-González, G. A., Calderón-Garcidueñas, A. L., Garza-Rodríguez, M. L., Rubio-Hernández, G., Escorza-Treviño, S., Olano-Martin, E., . . . Le Brun, S. (2013). Comparative study of polymorphism frequencies of the CYP2D6, CYP3A5, CYP2C8 and IL-10 genes in Mexican and Spanish women with breast cancer. *Pharmacogenomics*, 14(13), 1583-1592.
- Arnaldo, P., Thompson, R. E., Lopes, M. Q., Suffys, P. N., & Santos, A. R. (2013). Frequencies of cytochrome P450 2B6 and 2C8 allelic variants in the Mozambican population. *The Malaysian Journal of Medical Sciences: MJMS*, 20(4), 13.
- Bae, J.-W., Kim, J.-H., Choi, C.-I., Kim, M.-J., Kim, H.-J., Byun, S., . . . Lee, S.-Y. (2009). Effect of CYP2C9* 3 allele on the pharmacokinetics of naproxen in Korean subjects. *Archives of pharmacal research*, 32(2), 269-273.
- Bae, J. W., Choi, C. I., Jang, C. G., & Lee, S. Y. (2011). Effects of CYP2C9* 1/* 13 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of meloxicam. *British journal of clinical pharmacology*, 71(4), 550-555.
- Cuautle-Rodríguez, P., Rodríguez-Rivera, N., De Andrés, F., Castillo-Nájera, F., Llerena, A., & Molina-Guarneros, J. A. (2019). Frequency of CYP2C9 (* 2,* 3 and IVS8-109A> T) allelic variants, and their clinical implications, among Mexican patients with diabetes mellitus type 2 undergoing treatment with glibenclamide and metformin. *Biomedical Reports*, 10(5), 283-295.
- Dorado, P., Sosa-Macias, M. G., Peñas-Lledó, E., Alanis-Bañuelos, R., Wong, M., Licinio, J., . . . Llerena, A. (2011). CYP2C9 allele frequency differences between populations of Mexican-Mestizo, Mexican-Tepehuano, and Spaniards. *The pharmacogenomics journal*, 11(2), 108-112.
- Dorji, P. W., Wangchuk, S., Boonprasert, K., Tarasuk, M., & Na-Bangchang, K. (2019). Pharmacogenetic relevant polymorphisms of CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A5 in Bhutanese population. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*, 34(4).
- Ganoci, L., Božina, T., Skvrce, N. M., Lovrić, M., Mas, P., & Božina, N. (2017). Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes: CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, and CYP3A5 in the Croatian population. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*, 32(1), 11-21.
- García-Martín, E., Martínez, C., Ladero, J. M., & Agúndez, J. A. (2006). Interethnic and intraethnic variability of CYP2C8 and CYP2C9 polymorphisms in healthy individuals. *Molecular diagnosis & therapy*, 10(1), 29-40.
- García-Martín, E., Martínez, C., Tabarés, B., Frías, J., & Agúndez, J. A. (2004).

- Interindividual variability in ibuprofen pharmacokinetics is related to interaction of cytochrome P450 2C8 and 2C9 amino acid polymorphisms. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 76(2), 119-127.
- Guardado-Estrada, M., Queipo, G., Meraz-Ríos, M., & Berumen-Campos, J. (2008). Diversidad genética en la población mexicana: Utilización de marcadores de ADN. *Rev Med Hosp Gen Mex*, 71(3), 162-174.
- Gustincich, S., Manfioletti, G., Del Sal, G., Schneider, C., & Carninci, P. (1991). A fast method for high-quality genomic DNA extraction from whole human blood. *Biotechniques*, 11(3), 298-300, 302.
- Kirchheiner, J., Störmer, E., Meisel, C., Steinbach, N., Roots, I., & Brockmöller, J. (2003). Influence of CYP2C9 genetic polymorphisms on pharmacokinetics of celecoxib and its metabolites. *Pharmacogenetics and Genomics*, 13(8), 473-480.
- López-Rodríguez, R., Novalbos, J., Gallego-Sandín, S., Román-Martínez, M., Torrado, J., Gisbert, J. P., & Abad-Santos, F. (2008). Influence of CYP2C8 and CYP2C9 polymorphisms on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of racemic and enantiomeric forms of ibuprofen in healthy volunteers. *Pharmacological research*, 58(1), 77-84.
- Martínez, C., García-Martín, E., Blanco, G., Gamito, F. J., Ladero, J. M., & Agúndez, J. A. (2005). The effect of the cytochrome P450 CYP2C8 polymorphism on the disposition of (R)-ibuprofen enantiomer in healthy subjects. *British journal of clinical pharmacology*, 59(1), 62-68.
- Mescher, M., & Haarmann-Stemmann, T. (2018). Modulation of CYP1A1 metabolism: From adverse health effects to chemoprevention and therapeutic options. *Pharmacology & Therapeutics*, 187, 71-87.
- Nebert, D. W., Wikvall, K., & Miller, W. L. (2013). Human cytochromes P450 in health and disease. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 368(1612), 20120431.
- Panchenko, E., Kropacheva, E., Dobrovolsky, A., Titaeva, E., Zemlyanskaya, O., Trofimov, D., . . . Sinitsin, S. (2020). CYP2C9 and VKORC1 genotyping for the quality of long-standing warfarin treatment in Russian patients. *The pharmacogenomics journal*, 20(5), 687-694.
- Pedersen, R. S., Brasch-Andersen, C., Sim, S. C., Bergmann, T. K., Halling, J., Petersen, M. S., . . . Brøsen, K. (2010). Linkage disequilibrium between the CYP2C19* 17 allele and wildtype CYP2C8 and CYP2C9 alleles: identification of CYP2C haplotypes in healthy Nordic populations. *European journal of clinical pharmacology*, 66(12), 1199-1205.
- Perini, J. A., Vianna-Jorge, R., Brogliato, A. R., & Suarez-Kurtz, G. (2005). Influence of CYP2C9 genotypes on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of piroxicam. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 78(4), 362-369.

- Rollason, V., Flora Samer, C., Daali, Y., & Alexandre Desmeules, J. (2014). Prediction by pharmacogenetics of safety and efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Current drug metabolism*, 15(3), 326-343.
- Saldaña-Cruz, A. M., León-Moreno, L. C., Sánchez-Corona, J., Santiago, D. A. M.-d., Mendoza-Carrera, F., Castro-Martínez, X. H., . . . Flores-Martínez, S. E. (2016). CYP2C9 and CYP2C19 allele and haplotype distributions in four Mestizo populations from Western Mexico: an interethnic comparative Study. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 20(11), 702-709.
- Sánchez-Pozos, K., Rivera-Santiago, C., García-Rodríguez, M. H., Ortiz-López, M. G., Peña-Espinoza, B. I., Granados-Silvestre, M. d. l. Á., . . . Menjívar, M. (2016). Genetic variability of CYP2C9* 2 and CYP2C9* 3 in seven indigenous groups from Mexico. *Pharmacogenomics*, 17(17), 1881-1889.
- Santes-Palacios, R., Ornelas-Ayala, D., Cabañas, N., Marroquín-Pérez, A., Hernández-Magaña, A., del Rosario Olguín-Reyes, S., . . . Espinosa-Aguirre, J. J. (2016). Regulation of human cytochrome P4501A1 (hCYP1A1): a plausible target for chemoprevention? *BioMed Research International*, 2016.
- Sim, S. C., & Ingelman-Sundberg, M. (2010). The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature website: a peer-reviewed database of CYP variants and their associated effects. *Human genomics*, 4(4), 1-4.
- Skadrić, I., & Stojković, O. (2020). Defining screening panel of functional variants of CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4 genes in Serbian population. *International Journal of Legal Medicine*, 134(2), 433-439.
- Sosa-Macías, M., & Llerena, A. (2013). Cytochrome P450 genetic polymorphisms of Mexican indigenous populations. *Drug metabolism and drug interactions*, 28(4), 193-208.
- Sostres, C., Gargallo, C. J., & Lanás, A. (2013). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis research & therapy*, 15(3), 1-8.
- Stamer, U. M., & StÜber, F. (2007). The pharmacogenetics of analgesia. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 8(14), 2235-2245.
- Urrutia, L. A. M., Laytén, G. S., & Velarde, O. F. (2008). Perfil del consumidor de antiinflamatorios no esteroideos en Chiclayo y Cajamarca, Perú. *Acta médica peruana*, 25(4), 216-219.
- Vargens, D. D., Petzl-Erler, M. L., & Suarez-Kurtz, G. (2012). Distribution of CYP2C polymorphisms in an Amerindian population of Brazil. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 110(4), 396.
- Vicente, J., González-Andrade, F., Soriano, A., Fanlo, A., Martínez-Jarreta, B., & Sinués, B. (2014). Genetic polymorphisms of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 in Ecuadorian Mestizo and Spaniard populations: a comparative study.

- Molecular biology reports*, 41(3), 1267-1272.
- Wang, D., Dai, D.-P., Wu, H., Chong, J., Lü, Y., Yin, R., . . . Chen, H. (2020). Effects of rare CYP2C9 alleles on stable warfarin doses in Chinese Han patients with atrial fibrillation. *Pharmacogenomics*, 21(14), 1021-1031.
- Wyatt, J., Pettit, W., & Harirforoosh, S. (2012). Pharmacogenetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *The pharmacogenomics journal*, 12(6), 462-467.
- Xie, H.-G., Prasad, H. C., Kim, R. B., & Stein, C. M. (2002). CYP2C9 allelic variants: ethnic distribution and functional significance. *Advanced drug delivery reviews*, 54(10), 1257-1270.
- Xing, S., Wang, Y., He, X., Yang, W., Hu, Q., He, Y., . . . Jin, T. (2021). CYP2C8 and CYP2E1 genetic variants increase risk of tuberculosis in northwest Chinese Han population. *Infection, Genetics and Evolution*, 95, 105022.
- Yasar, Ü., Eliasson, E., Forslund-Bergengren, C., Tybring, G., Gadd, M., Sjöqvist, F., & Dahl, M.-L. (2001). The role of CYP2C9 genotype in the metabolism of diclofenac in vivo and in vitro. *European journal of clinical pharmacology*, 57(10), 729-735.
- Yin, S.-J., Qi, H.-M., Wang, X., Zhang, P., Lu, Y., Wei, M.-J., . . . Lu, C. (2017). Effects of functional CYP2C8, CYP2C9, CYP3A5, and ABCB1 genetic variants on the pharmacokinetics of insulin sensitizer pioglitazone in Chinese Han individuals. *Pharmacogenetics and Genomics*, 27(4), 125-134.