

REGISTRO DE PROYECTO EN SISTEMA

| CÓDIGO | MONTO SOLICITADO PARA EL PROYECTO | TIPO DE PROYECTO |
|------------|-----------------------------------|---------------------------|
| 2016002760 | 14.631.900,00 Bs. | Proyecto de Investigación |

TÍTULO

Estudio de marcadores farmacogenéticos asociados con la respuesta terapéutica a la Metformina en pacientes venezolanos diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2.

RESUMEN DEL PROYECTO

La diabetes mellitus es una enfermedad que representa uno de los problemas de salud pública más importantes en el mundo. El tipo de diabetes mas prevalente es la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), esta se presenta en mayor frecuencia en adultos y se caracteriza por resistencia a la insulina la cual viene dada por deficiencia de la hormona o por defecto en su secreción [1]. El riesgo de desarrollar esta forma de diabetes aumenta con la edad, obesidad, y la falta actividad física, su frecuencia varía entre diferentes subgrupos raciales/étnicos. A menudo se asocia con una fuerte predisposición genética [1]. Una vez diagnosticada la Diabetes mellitus tipo 2 (DM2), su manejo terapéutico ha de ser progresivo, inicialmente se indica dieta y ejercicios y, de no conseguirse los objetivos fijados, se hace necesario añadir fármacos orales. En este sentido, la metformina es indicada como tratamiento de primera línea [2, 3], siendo uno de los hipoglucemiantes más comúnmente utilizado en nuestro país para el control de la DM2. Es de hacer notar, que la respuesta terapéutica a la metformina se encuentra influenciada por factores genéticos [4]. Las guías recomiendan personalización del tratamiento, basadas en el nivel de HbA1c, IMC, eficacia, riesgo de hipoglucemia, aumento de peso, edad, seguridad y costos [5, 6]. De acuerdo con lo antes descrito, en este proyecto se propone incorporar pruebas farmacogenéticas para evaluar la eficacia y respuesta a la metformina en pacientes venezolanos. Por estas razones, en base a las evidencias científicas sobre la influencia de algunos polimorfismos de los genes SLC47A2, SLC2A2, ATM, en la farmacocinética y respuesta al tratamiento con metformina, se ha planteado estudiar estas variantes genéticas por primera vez en Venezuela [7,8,9]. Para el desarrollo de este proyecto se ha diseñado un tipo de investigación retrospectiva y prospectiva longitudinal, se realizará un trabajo de campo para la recolección de las muestras y de los datos clínicos, de igual manera, los ensayos experimentales se llevaran a cabo mediante técnicas bioquímicas para la determinación de biomarcadores de respuesta como la Hemoglobina glicosilada, perfil glucémico, así como de biología molecular para la genotipificación de los

PROBLEMA A RESOLVER

El gran avance en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, ha sido la introducción de fármacos con diferentes mecanismos de acción, entre los que se destacan la metformina; sin embargo en el tratamiento de esta patología, juega un papel importante la historia familiar y la etnicidad, asociada a factores genéticos, que de acuerdo a la variabilidad interindividual, esta terapia farmacológica de primera línea, puede no cumplir el objetivo terapéutico, relacionado a diversos factores como la intolerancia, dosis e interacción farmacológica. Tales efectos podrían detectarse mediante el análisis farmacogenético para mejorar la calidad de vida del paciente.

ÁREA Y SUBÁREA ESTRATÉGICA

ÁREA: Salud

SUBÁREA: Insumo para prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La federación Internacional de Diabetes indicó que en el año 2015, 415 millones de adultos presentaron diabetes y, que para el año 2040 se espera que alcance a 642 millones de personas [30]. El Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS), en su último anuario de mortalidad, ubica a la DM2 entre la cuarta causa de muerte. Uno de los principales problemas a los que se enfrenta el médico para el control de la DM2, se debe por un lado a la heterogeneidad de la enfermedad y por otro a la gran variabilidad que existe en la repuesta a la metformina, tanto en la efectividad como en la tolerancia. Se hace necesario implementar pruebas farmacogenéticas en nuestra población, mas aun cuando somos el producto de una mezcla racial entre amerindios, europeos y, africanos, es decir, no se puede considerar a los pacientes como un conjunto homogéneo, ni mucho menos pensar que los fármacos que son eficaces y tolerado por un paciente lo serán también en otro. Con la farmacogenética, será posible detectar a los pacientes con genotipo de riesgo asociado a la eficacia del tratamiento, evitando futuras complicaciones por enfermedad cardiovascular que podrían conllevar a la muerte del paciente.

VIABILIDAD TÉCNICA

Se cuenta con las instalaciones de los servicios de endocrinología y cirugía de los Hospitales Dr. José Gregorio Hernández y el Universitario de Caracas; así como con el Centro de investigaciones de medicina interna del Hospital Miguel Pérez Carreño (HMPC-IVSS). El procesamiento de las muestras para el análisis genético y bioquímico se realizará en la Unidad de Estudios Genéticos y Forenses (IVIC) y, en el Laboratorio de Investigaciones básicas y aplicada de la EB (UCV). La generación de relevos serán los estudiantes de pre y postgrado de las instituciones mencionadas.

VIABILIDAD SOCIO PRODUCTIVA

El Ejecutivo Nacional ha establecido un plan de inversiones para la industria farmacéutica, con criterios de verificación tanto para los insumos-productos como para las importaciones de fármacos. En este sentido, sería conveniente vincular estudios de marcadores farmacogenéticos para la metformina; con el objetivo de optimizar las importantes inversiones en importación y producción de este medicamento para el control de la DM2. Los resultados esperados permitirían recomendar una terapia segura y eficiente para el paciente o bien, seleccionar otros fármacos que podrían combinarse para el control de DM2.

VIABILIDAD SOCIO POLÍTICA

La farmacogenética posee un gran potencial en el campo de la salud. Con la materialización de este proyecto es posible que la comunidad se beneficie de programas y servicios orientados al abordaje de la terapia farmacológica, sirviendo de apoyo en el tratamiento apropiado para los pacientes con DM2, con disponibilidad en el sistema de salud pública y entes de investigación del estado; facilitando el acceso a los servicios genéticos, permitiéndole al paciente participar en las decisiones terapéuticas conjuntamente con los profesionales de salud.

VINCULACIÓN CON INSTITUCIONES

Hospitales Dr. José Gregorio Hernández y el Universitario de Caracas. Centro de investigaciones de medicina interna del Hospital Miguel Pérez Carreño (HMPC-IVSS). Unidad de Estudios Genéticos y Forenses (IVIC)

VINCULACIÓN CON SECTOR DEMANDANTE

Hospitales Dr. José Gregorio Hernández y el Universitario de Caracas. Centro de investigaciones de medicina interna del Hospital Miguel Pérez Carreño (HMPC-IVSS).

JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

Para el control de la DM2, comúnmente la conducta terapéutica de elección en nuestra país corresponde a la monoterapia con metformina, aun cuando la misma posee una marcada variabilidad interindividual en su respuesta, influenciada por factores genéticos que explican entre 21% a 34% de su variación [4]. Ante las evidencias de asociación de los polimorfismos rs12943590 (SLC47A2) y rs11212617 (ATM) con la respuesta a metformina, el Consorcio para la Implementación de la Farmacogenética en la Práctica Clínica (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC), ha recomendado su uso [11]. De igual manera, el Consorcio Genético para la Metformina (MetGen) en un estudio de asociación de todo el genoma (GWAS), demostró una potencial evidencia de implicaciones del polimorfismo rs192675 (SLC2A2) sobre los niveles de hemoglobina glicosilada, recomendando ajuste en la dosis terapéutica para asegurar el control eficaz de la DM2 [8]. En vista de las evidencias científicas, se justifica en este proyecto estudiar dichos polimorfismos genéticos por primera vez en Venezuela. Lo que se persigue es ofrecer una herramienta adicional, incorporándola a las variables clínicas y parámetros bioquímicos, que pueda servir de guía en cuando y como cambiar el tratamiento con metformina y, las consideraciones para la dosis o combinación con otros fármacos.

ANTECEDENTES DEL PROYECTO

En Venezuela se han estudiado algunas variantes genéticas de enzimas metabolizadoras de fármacos, dianas terapéuticas, y receptores de fármacos, entre las que destacan CYP2C19, CYP2D6, GSTM1, GSTT1, GSTP1, NAT2, MTHFR, LEP, LEPR, LTC4S, and ADR?2 [12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19]. Aunque dichos estudios representan un progreso en la farmacogenética, aun no se han publicado investigaciones con polimorfismos genéticos para conocer la respuesta terapéutica a la metformina en pacientes con DM2. Se han descrito en otras poblaciones, principalmente europeas y asiáticas, algunos polimorfismos en los genes SLC47A2, ATM, SLC2A2, SLC22A1, demostrando que influyen en la farmacocinética y eficacia de la metformina, de igual manera, intolerancia severa al fármaco [8, 9, 20, 21, 22, 23, 24, 25]. La viabilidad de utilizar información genómica para el tratamiento personalizado en pacientes con DM2, ha sido también demostrada por Tang y col [26]. Nuevos productos y tecnología están disponible para apoyar estudios en la validación del objetivo farmacológico y respuesta al tratamiento, con cobertura de casi 4500 genes incluyendo absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) [27]. La agencia de administración de alimentos y medicamentos (FDA), ha tomado iniciativas para integrar la medicina personalizada en su práctica regulatoria, desarrollando normas y, recomendaciones, para establecer la relevancia clínica de las pruebas farmacogenéticas [28, 29].

OBJETIVO GENERAL

Evaluar algunos polimorfismos de los genes SLC47A2, SLC2A2 y ATM en pacientes venezolanos diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 y su relación con la respuesta al tratamiento con metformina.

RESULTADOS ESPERADOS

Se espera con la ejecución de este proyecto, conocer la influencia de los polimorfismos dentro de los genes SLC47A2 (rs12943590); SLC2A2 (rs192675) y, ATM (rs11212617), sobre la respuesta terapéutica a la metformina, en una cohorte de la población venezolana, especialmente en los pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2. Por otro lado, de ser necesario, implementar estos marcadores genéticos para brindar información adicional al médico tratante facilitando el seguimiento y control del abordaje farmacológico, lo que permitiría optimizar el tratamiento, ir a una terapia más segura y eficiente que permita al médico seleccionar el fármaco correcto y, la dosis adecuada para el paciente. Aun cuando los descubrimientos sobre los genes dianas en farmacogenética, brindan oportunidades en la investigación médica, se requiere de investigaciones en el campo de la salud pública para traducir estas nuevas tecnologías en acciones personales para el paciente, que permitan ser un recurso en la práctica clínica, para reducir el fracaso en el tratamiento prescrito. Con este estudio se espera la integración y transferencia tecnológica de un equipo multidisciplinario de cinco instituciones públicas, en donde, se formaría el talento humano, mediante entrenamiento, realización de tesis de grado, trabajo comunitario y, productos de investigación científica.

METODOLOGÍA

Para el desarrollo de este proyecto, se ha diseñado un tipo de investigación retrospectiva y prospectiva longitudinal. El diseño experimental se realizará en cuatro etapas que a continuación se describen: 1. Trabajo de campo 1.1. Investigación Retrospectiva Para dar inicio al trabajo de campo, previo consentimiento informado, se realizará una investigación retrospectiva mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes adultos mayores de 18 años, diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2, con el fin proceder al llenado de un instrumento de medición en donde se contemplará la siguiente información: Datos personales, datos biodemográficos, lugar de nacimiento hasta su segunda generación, hábitos de vida, historia familiar de diabetes, medidas antropométricas, presión arterial y, resultados de laboratorio del perfil lipídico, glucémico, Hemoglobina glicosilada e insulina. De igual manera se tomarán los datos del tratamiento farmacológico indicado para el control de la diabetes mellitus tipo 2 u otra medicación antes o durante el tratamiento hipoglucemiante. 1.2. Toma de Muestras Se procederá a la toma de muestras previo consentimiento informado, tomando en cuenta los siguientes criterios de inclusión: Pacientes que tanto como ellos, sus padres y abuelos hayan nacido en Venezuela, que no posean alteraciones tiroideas, enfermedades inmunológica de base, neoplásicas, hepáticas ni infecciones agudas en los últimos seis meses. Posteriormente se procederá a tomar las muestras de sangre a los pacientes seleccionados tanto en el análisis retrospectivo como en el prospectivo. 1.3. Mediciones antropométricas y de presión arterial Previo consentimiento informado, para la investigación prospectiva, a los pacientes que al momento de iniciar el trabajo de campo acudan a los servicios de endocrinología y cirugía de los Hospitales Dr. José Gregorio Hernández y Universitario de Caracas y al Centro de investigaciones de medicina interna del Hospital Miguel Pérez Carreño IVSS (HMPC-IVSS) se procederá, con el apoyo del personal médico y de enfermería a la toma de las medidas antropométricas entre las que destacan; peso, estatura, circunferencia de cintura y cadera. De igual manera se realizará la correspondiente medición de la presión arterial. Por otro lado a estos pacientes se les solicitará el llenado del instrumento de medición descrito en la investigación retrospectiva. 2. Trabajo de Laboratorio 2.1. Análisis Bioquímico Se procederá a determina las pruebas bioquímicas al grupo de pacientes que participan en la investigación prospectiva, posterior al tratamiento con metformina, el perfil lipídico, glucemia, hemoglobina glicosilada e insulina. Para ello se emplearán las técnicas de laboratorio clínico, mediante el analizador modular automático de Roche Diagnostics (Branchburg, NJ, EE.UU.) con las siguientes características informadas por el fabricante: La glucosa plasmática se medirá, por el método enzimático Trinder (hexoquinasa); el colesterol plasmático con un método colorimétrico enzimático (colesterol oxidasa / peroxidasa); Triglicéridos se evaluará con un procedimiento enzimático y colorimétrico (glicerol-3-fosfato-oxidasa / peroxidasa); VLDL-C, LDL-C y HDL-C se medirá con el sistema automatizado de electroforesis de Helena Laboratories SAS-1 (Beaumont, TX, EE.UU.).

La Hemoglobina glicosilada se determinará mediante medición directa con sangre total en el equipo automatizado marca Clover A1C, siguiendo las instrucciones del fabricante. 2.2. Análisis de biología molecular La extracción d ADN, se realizará con el kit PureLink® Genomic DNA Mini Kit, con el fin de obtener ADN de suficiente calidad. Posteriormente se procederá a la medición de su concentración, utilizando para ello un espectrofotómetro Nano Drop 2000 (Thermo Scientific, USA), es de hacer notar que para el genotipado de las muestras mediante la tecnología de Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real es necesario ADN de suficiente calidad y cantidad, razón por la cual es muy importante establecer controles de calidad tanto en la extracción como en la cuantificación. La genotipificación del ADN se realizará en un equipo para PCR en tiempo Real marca Applied Biosystems, usando sondas TaqMan validadas para amplificación de la secuencia diana correspondiente a los tres polimorfismo a estudiar. En este sentido, las sondas a utilizar corresponden a: C__2593951_10; C__1314213_10; C__3142140_10. La preparación de la mezcla de reacción, se efectuará utilizando aproximadamente 3 µL TaqMan Universal PCR Master Mix, 0,25 µL TaqMan SNP genotyping assay Mix (20X); 1,0 µL de H₂O bidestilada estéril, 1,0 µL de ADN con una concentración de 5 ng/µL. para todas las reacciones se incluirá el correspondiente control negativo. Por último los resultados se analizarán mediante el software v2.0, para la asignación de los genotipos. El control de calidad, para confirmar la asignación genotípica definitiva se realizará de manera aleatoria, tomando entre un 5-10% de los productos de PCR para su secuenciación en la Unidad de Estudios Genéticos y Forenses del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). 3. Análisis estadístico de los datos Para el análisis de datos se efectuarán cálculos de estadística descriptiva para las variables bioquímicas y, antropométricas. Las frecuencias genotípicas para cada polimorfismo se calcularán por conteo directo. El equilibrio de Hardy-Weinberg se realizará mediante prueba de bondad ajuste, utilizando el programa de computación MAXLIK. Para la comparación de las variables cualitativas con las frecuencias genotípicas y alélicas se realizarán pruebas de Ji cuadrado y, para la comparación de las variables cuantitativas con las cualitativas se utilizarán pruebas paramétricas ANOVA y/o t de student, en caso de no cumplir con una distribución normal se aplicarán pruebas no paramétricas. Los estudios de asociación estadística se diseñarán de acuerdo a la naturaleza de las variables para conocer el riesgo relativo y la razón de momios, según sea el caso, se aplicarán pruebas Ji cuadrado, Regresión lineal múltiple y Regresión logística. El paquete de computación para los análisis de la estadística descriptiva, univariada y multivariada se llevarán a cabo mediante el programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 18.

BIBLIOGRAFÍA

[1] American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 2014. Diabetes Care. 37: S81-S90. [2] Nathan DM, Buse J, Davidson Mayer B, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. 2009. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy : A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 32 (1):193-203. [3] NICE clinical guideline 87. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. National Institute for Health and Clinical Excellence. 2009. [4] Zhou K, Donnelly L, Yang J, Li M, Deshmukh H, Van Zuydam N, Ahlqvist E, Spencer C, Morris A. 2014. Heritability of variation in glycaemic response to metformin: a genome-wide complex trait analysis.. Lancet Diabetes Endocrinol. 2:481-487. [5] Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, Jack S DeFronzo RA, Einhorn D. 2016. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive Type 2 diabetes management algorithm executive summary. Endocr. Pract. 22 (1): 84-113. [6] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in Type 2 diabetes. 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 38(1): 140-149. [7] Chung Jae-Yong, Cho Sung Kweon, Kim Tae Hee, Kim Kyoung Hee, Jang Geun Hye, Kim Choon Ok, Park Eun-Mi, Cho Joo-Youn, Jang In-Jin, Choi Ji Ha. 2013. Functional characterization of MATE2-K genetic variants and their effects on metformin pharmacokinetics. Pharmacogenetics and genomics. 23:365-373 [8] Zhou K, Wah Yee S, Seiser EL, Van Leeuwen N, Tavendale R, Bennett AJ, Groves CJ, Coleman RL, A van der Heijden A, Beulens JW, De Keyser KE, et al. 2016. Variation in the glucose transporter gene SLC2A2 is associated with glycemic response to metformin. Nat Genet. 48(9): 1055-1059 [9] Zhou K, Bellenguez C, Spencer C, Bennett AJ, Coleman R L, Tavendale R, Hawley SA, Donnelly LA, Schofield C, Groves C J, Burch L, Carr F, Strange A, Freeman C, Blackwell J M, Bramon E, Brown M A et al. 2011. Common variants near ATM are associated with glycemic response to metformin in type 2 diabetes. Nat Genet. 43(2): 117-120. [10] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas (Seventh edition) 2015. www.diabetesatlas.org [11] Relling MV, Klein TE. 2011.CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. Clin. Pharmacol. Ther. 89(3), 464-467. [12] Castro de Guerra D, Flores S, Izaguirre MH. 2013Distribution of CYP2C19*2 and CYP2C19*3 polymorphisms in Venezuelan populations with different admixture. Ann Hum Biol. 40:197-200. [13] Griman P, Moran Y, Valero G, Loreto M, Borjas L, Chiurillo MA. 2012.CYP2D6 gene variants in urban/admixed and Amerindian populations of Venezuela: pharmacogenetics and anthropological implications. Ann Hum Biol. 39:137-42. [14] Chiurillo MA, Griman P, Santiago L, Torres K, Moran Y, Borjas

L. 2013Distribution of GSTM1, GSTT1, GSTP1 and TP53 disease-associated gene variants in native and urban Venezuelan populations. Gene. 531:106-11. [15] Verhagen LM, Coenen MJ, López D, García JF, de Waard JH, Schijvenaars MM, et al. 2014. Full-gene sequencing analysis of NAT2 and its relationship with isoniazid pharmacokinetics in Venezuelan children with tuberculosis. Pharmacogenomics.15:285-96. [16] Larocca N, Moreno D, Garmendia JV, Velasquez O, Martin-Rojo J, Talamo C, et al. 2013. Beta 2 adrenergic receptor polymorphisms, at codons 16 and 27, and bronchodilator responses in adult Venezuelan asthmatic patients Beta 2 adrenergic receptor polymorphisms, at codons 16 and 27, and bronchodilator responses in adult Venezuelan asthmatic patients. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.157:374-8. [17] Fernández E, Carrizo E, Fernández V, Connell L, Sandia I, Prieto D, et al. 2010. Polymorphisms of the LEP- and LEPR genes, metabolic profile after prolonged clozapine administration and response to the antidiabetic metformin. Schizophr Res.121:213-7. [18] Sánchez-Borges M, Acevedo N, Vergara C, Jiménez S, Zabner-Oziel P, Monzón A, et al. 2009.The A-444C polymorphism in the leukotriene C4 synthase gene is associated with aspirin-induced urticaria. J Investig Allergol Clin Immunol.19:375-82. [19] Chacín M, Ferraz S, Rivas A, Suárez G, Bravo-Urquiola M, Montilla S, et al. 2012.[C677T and A1298C MTHFR polymorphisms in Venezuelan population of different ethnicity] [abstract]. J Basic Appl Genet. (Suppl):114. [20] Shu Y, Sheardown SA, Brown C et al. 2007. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action. J. Clin. Invest. 117(5): 1422-1431. [21]Christensen MM, Brasch-Andersen C, Green H et al.(2015).The pharmacogenetics of metformin and its impact on plasma metformin steady-state levels and glycosylated hemoglobin A1c: corrigendum. Pharmacogenet. Genomics 25(1): 48-50. [22] Zhou K, Donnelly LA, Kimber CH et al. 2009.Reduced function SLC22A1 polymorphisms encoding organic cation transporter 1 and glycemic response to metformin: a GoDARTS study. Diabetes 58(6): 1434-1439. [23] Becker ML, Visser LE, Van Schaik RH, Hofman A, Uitterlinden AG, Stricker BH. 2009. Genetic variation in the organic cation transporter 1 is associated with metformin response in patients with diabetes mellitus. Pharmacogenomics J. 9(4): 242-247. [24] Chen Y, Li S, Brown C et al. 2009.Effect of genetic variation in the organic cation transporter 2 on the renal elimination of metformin. Pharmacogenet. Genomics 19(7): 497-504. [25] Becker ML, Visser LE, Van Schaik RH, Hofman A, Uitterlinden AG, Stricker BH. 2009. Genetic variation in the multidrug and toxin extrusion 1 transporter protein influences the glucose-lowering effect of metformin in patients with diabetes: a preliminary study. Diabetes 58(3):745-749. [26] Tang Y, Axelsson AS, Spiegel P et al. 2014. Genotype-based treatment of Type 2 diabetes with an alpha2A-adrenergic receptor antagonist. Sci. Transl. Med. 6 (257), 257ra139. [27] Infinium DrugDev Consortium Array. www.illumina.com/content/dam [28] US Food and Drug Administration. Paving the way for personalized medicine: FDA's role in a new era of medical product development. (2013). www.fda.gov/downloads/ScienceResearch [29] US Food and Drug Administration. Precision Medicine (2016). www.fda.gov/ScienceResearch [30] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas (Seventh edition) 2015. www.diabetesatlas.org/

| | | | |
|---|--------|--|-----|
| BENEFICIADOS DIRECTOS MASCULINOS | 500 | BENEFICIADOS DIRECTOS FEMENINOS | 500 |
| BENEFICIADOS INDIRECTOS MASCULINOS | 1500 | BENEFICIADOS INDIRECTOS FEMENINOS | 500 |
| DURACIÓN DEL PROYECTO | 2 AÑOS | | |

| ÁREA GEOGRÁFICA | |
|-------------------------|---|
| ESTADOS | DISTRITO CAPITAL |
| MUNICIPIOS | LIBERTADOR (ESTADO: DISTRITO CAPITAL) |
| PARROQUIAS | ANTÍMANO (ESTADO: DISTRITO CAPITAL) SAN PEDRO (ESTADO: DISTRITO CAPITAL) SUCRE (ESTADO: DISTRITO CAPITAL) |
| CENTROS POBLADOS | Caracas (Capital) (ESTADO: DISTRITO CAPITAL) |

PLAN DE LA PATRIA

Segundo Plan Socialista de Desarrollo Económico y Social de la Nación, 2013-2019

OBJETIVOS HISTÓRICOS

Defender expandir y consolidar el bien más preciado que hemos reconquistado después de 200 años: la Independencia Nacional

OBJETIVOS NACIONALES

Desarrollar nuestras capacidades científico-tecnológicas vinculadas a las necesidades del pueblo.

OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

Consolidar un estilo científico, tecnológico e innovador de carácter transformador, diverso, creativo y dinámico, garante de la independencia y la soberanía económica, contribuyendo así a la construcción del Modelo Productivo Socialista, el fortalecimiento de la Ética Socialista y la satisfacción efectiva de las necesidades del pueblo venezolano

OBJETIVOS GENERALES

Fortalecer y orientar la actividad científica, tecnológica y de innovación hacia el aprovechamiento efectivo de las potencialidades y capacidades nacionales para el desarrollo sustentable y la satisfacción de las necesidades sociales, orientando la investigación hacia áreas estratégicas definidas como prioritarias para la solución de los problemas sociales

RELACIÓN CON LOS OBJETIVOS DEL PLAN DE LA PATRIA

Se pretende establecer vinculación primordialmente con los pacientes diagnosticado con diabetes mellitus tipo 2, poniendo a su servicio la medicina genómica, facilitándole mediante las pruebas farmacogenéticas un adecuado manejo de su enfermedad; a fin de prevenir futuro riesgo de complicaciones y eventos cardiovascular. De igual manera, se consolidaran los enlaces institucionales con el Sistema Público Nacional, a fin de realizar transferencia tecnológica y de conocimientos, compartiendo las experiencias de los estudiantes, técnicos y profesionales que trabajaran en la ejecución del proyecto, lo cual, representa un mecanismo idóneo para difundir la metodología a desarrollarse, todo ello, con el fin único de priorizar las necesidades y la salud de nuestras población. Por otro lado, el presente proyecto, responde a la necesidad nacional de armonizar las inversiones económicas de tipo social en la calidad de salud del venezolano, correspondiente a la industria farmacéutica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS - ACTIVIDADES

Objetivo Específico N° 1 - Implementar una metodología de laboratorio para la determinación de los polimorfismos genéticos rs12943590 del gen SLC47A2, rs8192675 del gen SLC2A2 y rs11212617 del gen ATM mediante técnicas de biología molecular.
Toma de muestra de sangre a los pacientes, extracción de ADN, estandarización de la metodología en PCR en tiempo Real, conjuntamente con los tesisistas de pregrado de la Escuela de Bioanálisis con guía y tutoría.
Duración: 12 mes(es), Inicia el mes: 1

Objetivo Específico N° 2 - Determinar las frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos rs12943590 (SLC47A2), rs8192675 (SLC2A2), rs11212617 (ATM) en pacientes venezolanos diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2.
Análisis mediante el software v2 del PCR en tiempo Real, de los espectros obtenidos, para asignar los alelos y genotipos arrojados en la amplificación de los polimorfismos tipo SNPs.
Duración: 12 mes(es), Inicia el mes: 1

Objetivo Específico N° 3 - Evaluar la relación entre los polimorfismos a estudiar con la evolución clínica y respuesta al tratamiento determinada por la medición de biomarcadores de respuesta como la Hemoglobina glicosilada y el perfil glucémico.
Determinación del perfil lipídico, glucémico, Hemoglobina glicosilada . Revisar las historias clínicas para conocer la evolución y respuesta al tratamiento con metformina, con el apoyo de los tesisistas de pregrado de la Escuela de Bioanálisis con guía
Duración: 12 mes(es), Inicia el mes: 1

Objetivo Específico N° 4 - Estudiar el posible uso e implementación de la determinación de los polimorfismos rs12943590 (SLC47A2), rs8192675 (SLC2A2), rs11212617 (ATM) en la práctica clínica, como marcadores genéticos predictivos de la evolución y respuesta terapéutica a la metformina.
Mediante los resultados obtenidos, realizar los análisis estadísticos predictivos para conocer la importancia de los marcadores genéticos en la práctica clínica, con apoyo de los médicos tesisistas de los hospitales involucrados con guía y tutoría.
Duración: 6 mes(es), Inicia el mes: 13

Objetivo Específico N° 5 - Coadyuvar con el Sistema Público Nacional de Salud en la optimización del uso de medicamentos hipoglucemiantes, permitiendo que la medicina genómica se encuentre al servicio del ciudadano.
El personal profesional integrante del proyecto, elaborará una guía de recomendaciones para la práctica clínica de los marcadores farmacogenéticos y, organizará conjuntamente con los sectores de salud pública, jornadas transferencia de conocimientos
Duración: 3 mes(es), Inicia el mes: 20

DATOS DE PARTICIPANTES

IDENTIFICACIÓN - GÉNERO - GRADO DE INSTRUCCIÓN - FUNCIÓN DENTRO DEL PROYECTO

| | |
|------------|---|
| V-10489427 | Maria Garces - FEMENINO - DOCTORADO - Análisis de Laboratorio Bioquímico, Apoyo en el Trabajo de Campo. |
| V-13767579 | Celsy Hernandez - FEMENINO - MAGISTER - Trabajo de Campo. Análisis de Laboratorio Bioquímico |
| V-12404080 | Melissa Arria - FEMENINO - DOCTORADO - Análisis de Laboratorio Genético. Análisis de resultados. Análisis de Datos para los estudios de asociación. |
| E-82233808 | Carlos Ramirez - MASCULINO - DOCTORADO - Análisis Genético. Análisis de Datos para los estudios de asociación. |
| V-8790643 | Nelly Seijas - FEMENINO - MAGISTER - Trabajo de Campo. Análisis de los datos. Estudio de asociación d las variables bioquímicas, genéticas con la terapia farmacológica. |
| V-12321951 | Liliana Fung - FEMENINO - MAGISTER - Trabajo de Campo. Análisis de los datos. Estudio de asociación d las variables bioquímicas, genéticas con la terapia farmacológica. |
| V-29738863 | Jairo Rojano - MASCULINO - MAGISTER - Trabajo de Campo. Análisis de los datos. Estudio de asociación d las variables bioquímicas, genéticas con la terapia farmacológica. |

NORMA DEL CÓDIGO DE BIOÉTICA

Aplicación de los principios de beneficencia, no maleficencia, justicia, autonomía, precaución y responsabilidad y respeto por los derechos humanos.

SELECCIÓN

SI

| | |
|---|-----------|
| Evaluación del comité o comisión de ética / bioética local. | SI |
| Planes de uso de los resultados de la investigación. | SI |
| Procedimientos para el manejo de las muestras biológicas, y el material potencialmente contaminado, así como destino final de las mismas. | SI |
| Indicación de la atención médica que será proporcionada a los participantes de la investigación, durante y después de la misma si trabaja con humanos. | SI |
| Mecanismos de protección de la privacidad de los sujetos de estudio y la confidencialidad de los resultados de los estudios si trabaja con humanos. | SI |
| Modelo del documento para la obtención del Consentimiento Informado colectivo y/o individual, según sea el caso, y descripción de los procedimientos para obtener dicho consentimiento. Es aplicable si la investigación se realiza en personas o comunidades, si involucra muestras biológicas de donantes humanos o datos provenientes de archivos de resultados de laboratorio o historias clínicas de humanos. | SI |
| Modelo del documento para la obtención del Consentimiento Informado y descripción de los procedimientos para obtener dicho consentimiento, previo a las investigaciones realizadas en hábitat y tierras de los pueblos y comunidades indígenas. | NO APLICA |
| Procedimientos para garantizar la confidencialidad de los datos provenientes de humanos. | SI |
| Consideración del impacto de la investigación sobre las comunidades humanas involucradas en la investigación, o cualquier otra que pueda ser directa o indirectamente afectada. | SI |
| Descripción de los procedimientos para asegurar el acceso de las personas y comunidades participantes o involucradas a los resultados de investigación. | SI |
| Previsión de consultas e informes a la comunidad durante el curso de la investigación. | SI |
| Consideración del impacto y medidas necesarias para prevenir y evitar daños potenciales de la investigación sobre la diversidad biológica y sus componentes tales como poblaciones y ecosistemas potencialmente afectados, así como la salud humana. | NO APLICA |
| Método para el sacrificio de los animales. | NO APLICA |
| Procedimientos a aplicar a los animales del estudio, incluyendo su origen y obtención, y el destino y tratamiento del animal una vez terminada la investigación. | NO APLICA |
| Procedimientos a seguir con animales obtenidos en su hábitat antes, durante y al final de la investigación (captura, destino final, procedimiento de liberación). | NO APLICA |

| DATOS GENERALES DE RUBROS | |
|---------------------------------|-------------------|
| RUBRO | MONTO |
| MATERIALES Y SUMINISTROS | 14.631.900,00 Bs. |