



TAOK3 como gen candidato en la respuesta a morfina: evidencia del GWAS Catalog

TAOK3 as a Pharmacogenomic Candidate in Morphine Response: Evidence from the GWAS Catalog

Editado por:

Melanie Joceline Cervantes Sandoval
Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica
Traslacional, Departamento de Biología
Molecular, Universidad de Guadalajara,
México.

*Correspondencia

Carlos Domínguez-Vargas

Correo:

carlos.dominguez2546@alumnos.udg
.mx

Recibido: 24 de octubre, 2025.

Aceptado: 26 de noviembre, 2025.

Publicado: 25 de mayo, 2026.

Cómo citar este artículo:

Domínguez-Vargas C, Peña-Durán E, Cortés-Peña F, García-Hernández JE, Ramírez-Flores SJ, Sánchez-Peña B, González-Reyes UM, Martínez-Hernández RE, Saldaña-Cruz AM. TAOK3 como gen candidato en la respuesta a morfina: evidencia del GWAS Catalog: Estudio observacional. Universidad de Guadalajara, México. Ósmosis Revista Médica Estudiantil. 2026;(5):páginas 39-43.

Carlos Domínguez-Vargas¹, Emiliano Peña-Durán², Filiberto Cortés-Peña³, Jesús Eduardo García-Hernández¹, Samantha Jonnue Ramírez-Flores¹, Barbarita Sánchez-Peña⁴, Ulises Moisés González-Reyes⁵, Ramsés Emiliano Martínez-Hernández⁶, Ana Miriam Saldaña-Cruz⁷.

Licenciatura en Médico Cirujano y Partero, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara .¹

Instituto de Investigaciones en Inmunodeficiencias y VIH, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. ²

Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo, Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, Universidad de Guadalajara. ³

Licenciatura en Cirujano Dentista, Facultad de Odontología, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. ⁴

Licenciatura en Enfermería, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. ⁵

Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas "Dr. Ignacio Chávez", Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. ⁶

Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. ⁷

Resumen

La variabilidad interindividual en la respuesta analgésica a la morfina se ha vinculado con factores genéticos, y los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) permiten identificar loci relacionados con la sensibilidad o el requerimiento de dosis. Este trabajo evaluó la evidencia que posiciona al gen TAOK3 como candidato en la respuesta a morfina, a partir de datos del GWAS Catalog y su relevancia biológica y farmacogenómica. Se realizó un análisis secundario filtrando asociaciones del término GO:0043278 y extrayendo información clave como población, variantes, valores p y efectos. Se identificó un único estudio que reportó la variante rs795484-A en TAOK3 (12q24.23), asociada con mayor requerimiento de morfina en pacientes pediátricos de ascendencia europea ($\beta=16.1$; $p=3 \times 10^{-7}$). Aunque no alcanzó significancia genómica, constituye una señal sugerente con replicación interna. La evidencia es limitada por la existencia de un solo estudio y la variabilidad poblacional. En conclusión, TAOK3 es un candidato prometedor que requiere validación adicional.

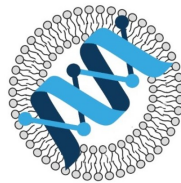
Palabras clave: Morfina; Analgésicos opioides; Polimorfismo genético; Genómica; Receptores opioides

Introducción

Los opioides son ampliamente utilizados para el manejo del dolor. La analgesia con morfina presenta marcada variabilidad interindividual, con diferencias atribuibles a edad, sexo, peso, metabolismo hepático, exposición previa y determinantes genéticos [1]. La identificación de variantes asociadas a la respuesta analgésica tiene implicaciones clínicas en la dosificación personalizada y la farmacogenómica de opioides.

El término "response to morphine" (GO:0043278) del Gene Ontology agrupa procesos biológicos modulados por la exposición al fármaco. Los estudios GWAS (Genome-Wide Association Studies) permiten explorar asociaciones no dirigidas entre millones de variantes de nucleótido único (SNP) y fenotipos complejos.

El presente estudio tuvo como objetivo identificar las variantes genéticas reportadas en el GWAS Catalog asociadas con GO:0043278 y analizar su relevancia estadística y biológica, empleando un diseño observacional descriptivo de análisis secundario.



Departamento de
Biología Molecular y
Genómica CUCS|UdeG



La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es una revista de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional ([CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

Abstract

Interindividual variability in analgesic response to morphine has been linked to genetic factors, and genome-wide association studies (GWAS) enable the identification of loci associated with opioid sensitivity and dose requirements. This study evaluated the evidence supporting TAOK3 as a candidate gene for morphine response using data from the GWAS Catalog, while also examining its biological and pharmacogenomic relevance. A secondary analysis was conducted by filtering associations annotated under GO:0043278 and extracting key variables, including population, sample size, SNPs, p-values, and effect sizes. Only one GWAS study was identified, reporting the rs795484-A variant in TAOK3 (12q24.23), associated with increased morphine dose requirements in pediatric patients of European ancestry ($\beta=16.1$; $p=3\times 10^{-7}$). Although this association did not reach genome-wide significance, it represents a suggestive signal with internal replication. Evidence remains limited due to the availability of a single study and population variability. Overall, TAOK3 is a promising candidate requiring further

Palabras clave: Morphine; Opioid Analgesics; Genetic Polymorphism; Genomics; Opioid Receptors

Aunque múltiples genes han sido implicados en la farmacogenómica de opioides mediante estudios de genes candidatos, la evidencia derivada de estudios de asociación de genoma completo (GWAS) sigue siendo limitada. En este contexto, el gen TAOK3 ha emergido como un posible candidato asociado con la variabilidad en el requerimiento de morfina y la respuesta analgésica, particularmente en población pediátrica, lo que justifica un análisis enfocado en su relevancia genética y biológica.

Métodos

Se realizó un análisis secundario del GWAS Catalog (National Human Genome Research Institute [NHGRI] y European Bioinformatics Institute [EBI]), utilizando la versión disponible al 8 de octubre de 2025. La búsqueda se llevó a cabo mediante el término ontológico "response to morphine" (GO:0043278), complementado con términos relacionados como "opioid response" y "analgesic response" con el fin de asegurar la exhaustividad de los resultados. La consulta se realizó a través de la interfaz web oficial (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>). Se incluyeron todas las entradas con valores p reportados, gen mapeado y coordenadas genómicas. De cada asociación, se

extrajeron las variables reportadas en la base de datos: autor, año, población, tamaño muestral, SNP, alelo de riesgo, frecuencia, valor p, OR/Beta, intervalo de confianza (IC 95%), gen mapeado, y plataforma de genotipado.

Se consideró significancia a nivel genómico $p<5\times 10^{-8}$ y señal sugerente $p<1\times 10^{-6}$, de acuerdo con los umbrales comúnmente utilizados en estudios GWAS.

Resultados

Solo un estudio GWAS cumplió con los criterios de inclusión, en el cual se identificó una variante intrónica en el gen TAOK3 asociada con la respuesta a morfina: Cook-Sather et al. (2014) [2, 3]. En éste, se identificó la variante rs795484-A, ubicada en el intrón del gen TAOK3 (12q24.23), con $\beta=16.1$ y $p=3\times 10^{-7}$, frecuencia del alelo de riesgo 0.34; se observa en población europea. El estudio incluyó 277 europeos + 241 afroamericanos en el análisis inicial y replicó en 75 europeos + 70 afroamericanos.

La asociación no alcanzó el umbral de significancia genómica (5×10^{-8}), pero se considera sugerente. Cabe resaltar que no se encontraron asociaciones adicionales con $p<1\times 10^{-6}$.

Tabla 1. Evidencia GWAS que respalda la asociación del gen *TAOK3* con la respuesta a morfina (GO:0043278) [3]

SNP	Gen mapeado	Alelo de riesgo	β	p	Frecuencia	Cohorte	Significancia
rs795484	TAOK3	A	16.1	3×10 ⁻⁷	0.34	EA	Señal sugerente

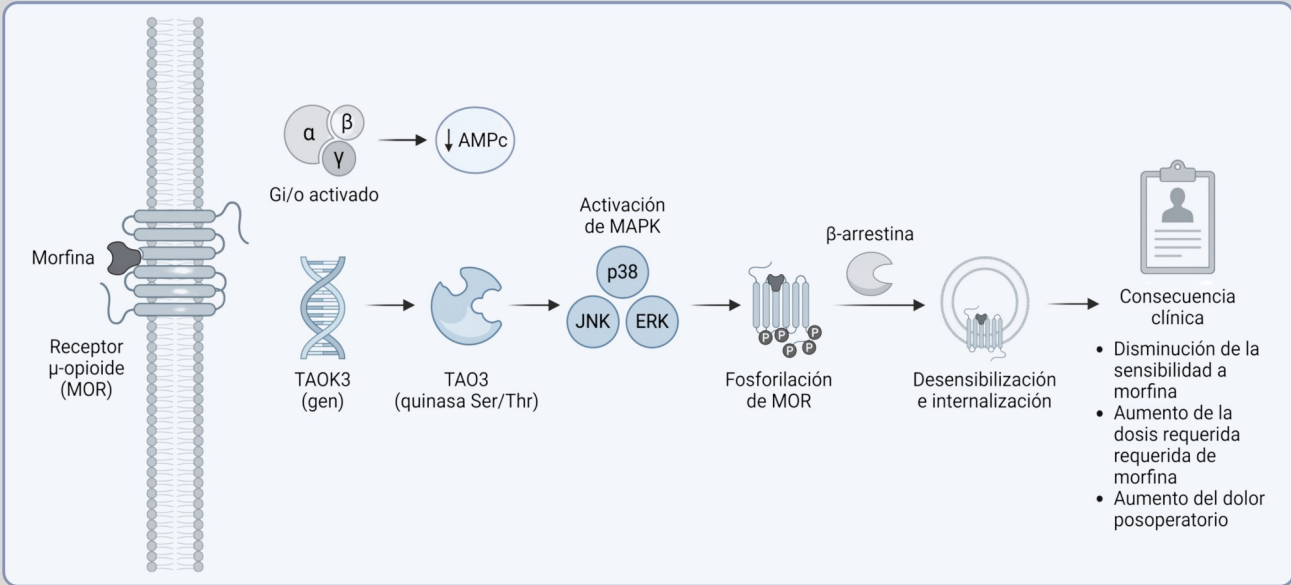
Discusión

El presente análisis destaca al gen *TAOK3* como el único gen identificado mediante estudios GWAS asociado con la respuesta a morfina. Este hallazgo resalta su relevancia como candidato farmacogenómico en un campo donde predominan estudios de genes candidatos con resultados heterogéneos.

Esta asociación sugerente entre la variante rs795484 y la respuesta a morfina, localizada en *TAOK3*, gen

que codifica una proteína serina/treonina quinasa que está implicada en vías de señalización del dolor y plasticidad neuronal [2]. Hay estudios funcionales previos sugieren que polimorfismos en *TAOK3* podrían influir en la sensibilidad opioide mediante la modulación de receptores μ y vías de fosforilación intracelular, como se muestra en la Figura 1 [2-5]. Los resultados son coherentes con reportes que vinculan *TAOK3* a fenotipos de dolor postoperatorio, reforzando su papel como candidato farmacogenómico [3]

Figura 1. Mecanismo propuesto de *TAOK3* en la modulación de la respuesta analgésica a morfina



La morfina ejerce su efecto analgésico mediante la activación del receptor μ -opioide (MOR) en la membrana postsináptica, acoplado a proteínas Gi/o, lo que conduce a la inhibición de la adenilato ciclasa y la disminución de los niveles intracelulares de AMPc. El gen *TAOK3* codifica la quinasa serina/treonina TAO3, la cual puede activar vías de señalización intracelular del sistema MAPK, incluyendo p38, JNK y ERK. Estas vías participan en la fosforilación del MOR, promoviendo el reclutamiento de β -arrestina, la desensibilización del receptor y su internalización. Variantes genéticas en *TAOK3* podrían modificar estos procesos de señalización, alterando la sensibilidad a la morfina y condicionando un mayor requerimiento de dosis y mayor intensidad de dolor postoperatorio. Creado en BioRender. Peña, E. (2026) <https://BioRender.com/actkyt4>

El análisis secundario del término GO:0043278 (response to morphine) en el GWAS Catalog identificó un único estudio que reporta una asociación sugerente entre variantes intrónicas del gen TAOK3 (principalmente rs795484-A y rs1277441) y mayor requerimiento de dosis de morfina en niños sometidos a adenoamigdalectomía [3]

En la cohorte europea cada alelo menor incrementó la dosis total de morfina en aproximadamente 11%, con un modelo aditivo claro, mientras que en afroamericanos la señal fue más débil y sin replicación significativa. Además, los portadores del alelo de riesgo presentaron mayor intensidad de dolor postoperatorio ($\geq 7/10$) en ambas poblaciones, lo que sugiere un fenotipo de menor sensibilidad a la morfina [3]. Estos hallazgos fueron replicados internamente y mostraron una magnitud de efecto comparable a la descrita para el polimorfismo OPRM1 A118G (rs1799971), aunque sin alcanzar el umbral genómico de $p < 5 \times 10^{-8}$ [3]

Possible plausibilidad biológica del gen TAOK3

El gen TAOK3 (por sus sigas en inglés: thousand-and-one amino acid kinase 3) codifica la quinasa serina/treonina TAOK3, perteneciente a la familia Ste20/MAP3K, capaz de activar las vías p38, JNK y ERK1/2 del sistema MAPK [5], las cuales intervienen en la transducción del dolor, la plasticidad sináptica y la tolerancia a opioides. La TAOK3 comparte dominio funcional con otras quinasas moduladoras de analgesia, como las PKC [3, 5, 6]

El receptor μ -opioide posee más de quince residuos de serina/treonina accesibles a fosforilación; la fosforilación multisite-dependiente del motivo 375STANT379 y la jerárquica de los treoninas adyacentes son críticas para la desensibilización, endocitosis y señalización sesgada del MOR [7]. Variantes de TAOK3 podrían modificar el patrón de fosforilación de estos receptores, alterando su regulación por β -arrestina y produciendo fenotipos de resistencia analgésica. Además, la activación del mismo modula varias vías MAPK que podrían ser reguladas por TAOK3, lo que respalda la plausibilidad funcional de la asociación [3-8]

Comparación con otras evidencias farmacogenómicas

La literatura previa identifica a OPRM1, COMT, UGT2B7 y ABCB1 como los genes más consistentemente asociados con la variabilidad en analgesia opioide. No obstante, los tamaños de efecto suelen ser modestos y dependientes de la etnia. [8-12]

En el caso de OPRM1 (receptor μ -opioide 1), la variante A118G (rs1799971) es la más estudiada y se reporta que suelen requerir dosis más altas de morfina por presentar una menor respuesta analgésica, tanto en adultos como en niños [8, 9]. En COMT (catecol-O-metiltransferasa), la variante Val158Met (rs4680) se asocia con diferencias en la sensibilidad al dolor y en la dosis de morfina necesaria, aunque los efectos pueden ser modestos o variables según la población [10, 11]. En ABCB1 (MDR1, transportador P-gp), las variantes C3435T (rs1045642) y C1236T (rs1128503) pueden influir en la biodisponibilidad cerebral de la morfina y su eficacia, aunque también los resultados son inconsistentes entre estudios y poblaciones [9, 12]

Limitaciones del estudio

Las limitaciones incluyen principalmente la disponibilidad de un solo estudio GWAS incluso sin la inclusión de filtros, la definición variable del fenotipo (dosis analgésica pediátrica específica y variable), la posible heterogeneidad étnica y la falta de validación experimental.

Conclusión

El presente estudio identifica al gen TAOK3 como un candidato relevante en la variabilidad de la respuesta a morfina, basado en evidencia derivada de estudios GWAS. Aunque la asociación observada no alcanza significancia a nivel genómico, su plausibilidad biológica y consistencia interna respaldan su potencial papel como biomarcador en farmacogenómica de opioides. No obstante, la evidencia actual es limitada y se requieren estudios replicativos en distintas poblaciones, así como investigaciones funcionales que permitan confirmar su implicación en los mecanismos de analgesia mediada por opioides.

Conflicto de intereses

Los autores no declararon conflicto de intereses.

Financiamiento

No se contó con financiamiento.

Bibliografía

- Portenoy RK, Mehta Z, Ahmed E. Cancer pain management with opioids: Optimizing analgesia [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2024 Sep 26 [cited 2025 Oct 17]. Available from: <https://www.uptodate.com>
- National Human Genome Research Institute; European Bioinformatics Institute. GWAS Catalog – Trait: response to morphine (GO_0043278) [Internet]. Hinxton (UK): EMBL-EBI; 2025 [cited 2025 Oct 17]. Available from: https://www.ebi.ac.uk/gwas/efotraits/GO_0043278
- Cook-Sather SD, Li J, Goebel TK, Sussman EM, Rehman MA, Hakonarson H. TAOK3, a novel genome-wide association study locus associated with morphine requirement and postoperative pain in a retrospective pediatric day surgery population. *Pain*. 2014 Sep;155(9):1773-1783. doi: 10.1016/j.pain.2014.05.032. Epub 2014 Jun 5. PMID: 24909733; PMCID: PMC4157963.
- Gutteridge T, Kumaran M, Ghosh S, Fainsinger R, Klepstad P, Tarumi Y, Damaraju S, Baracos VE. Single-Nucleotide Polymorphisms in TAOK3 Are Associated With High Opioid Requirement for Pain Management in Patients With Advanced Cancer Admitted to a Tertiary Palliative Care Unit. *J Pain Symptom Manage*. 2018 Oct;56(4):560-566. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2018.07.011. Epub 2018 Jul 20. PMID: 30031856.
- Li J, Wei Z, Zhang J, Hakonarson H, Cook-Sather SD. Candidate gene analyses for acute pain and morphine analgesia after pediatric day surgery: African American versus European Caucasian ancestry and dose prediction limits. *Pharmacogenomics J*. 2019 Dec;19(6):570-581. doi: 10.1038/s41397-019-0074-4. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30760877; PMCID: PMC6693985.
- Cook-Sather SD, Li J, Hakonarson H. Pain versus analgesia: TAOK3 as a pharmacogene. *Pain*. 2017 Aug;158(8):1622-1623. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000946. PMID: 28715357; PMCID: PMC5533294.
- Angst MS, Phillips NG, Drover DR, Tingle M, Ray A, Swan GE, Lazzeroni LC, Clark DJ. Pain sensitivity and opioid analgesia: a pharmacogenomic twin study. *Pain*. 2012 Jul;153(7):1397-1409. doi: 10.1016/j.pain.2012.02.022. Epub 2012 Mar 22. PMID: 22444188; PMCID: PMC3377769.
- Lee MG, Kim HJ, Lee KH, Choi YS. The Influence of Genotype Polymorphism on Morphine Analgesic Effect for Postoperative Pain in Children. *Korean J Pain*. 2016 Jan;29(1):34-9. doi: 10.3344/kjp.2016.29.1.34. Epub 2016 Jan 4. PMID: 26839669; PMCID: PMC4731550.
- Ofoegbu A, B Ettienne E. Pharmacogenomics and Morphine. *J Clin Pharmacol*. 2021 Sep;61(9):1149-1155. doi: 10.1002/jcph.1873. Epub 2021 Jun 16. Erratum in: *J Clin Pharmacol*. 2023 Jun;63(6):747. doi: 10.1002/jcph.2234. PMID: 33847389; PMCID: PMC8453761.
- Rakvåg TT, Ross JR, Sato H, Skorpen F, Kaasa S, Klepstad P. Genetic Variation in the Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Gene and Morphine Requirements in Cancer Patients with Pain. *Molecular Pain*. 2008;4. doi:10.1186/1744-8069-4-64
- Vieira CMP, Fragoso RM, Pereira D, Medeiros R. Pain polymorphisms and opioids: An evidence based review. *Mol Med Rep*. 2019 Mar;19(3):1423-1434. doi: 10.3892/mmr.2018.9792. Epub 2018 Dec 24. PMID: 30592275; PMCID: PMC6390004.
- Elgendy HM, Ibrahim SM, Bader L, Mohammad RA, Ali ZO, Bejaoui MBA, Hilani M, Ismail H, Elewa HF. Genetic Factors Associated with Morphine Consumption in Women Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy: A Prospective Cohort Study. *J Pain Res*. 2023;16:2407-2417