

AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMOS DO GENE DPYD NOS EVENTOS ADVERSOS À CAPECITABINA EM PACIENTES COM CÂNCER GÁSTRICO E COLORRETAL

Palavras-Chave: GENE DPYD, CAPECITABINA, POLIMORFISMO GENÉTICO

Autores(as):

BEATRIZ PAIVA POSSAMAI, FCF - UNICAMP

LUCIANA DE AGUIAR ZOLLMANN, FCM - UNICAMP

NATALIA DUARTE ZIMMERMANN, FCM - UNICAMP

JOSÉ BARRETO CAMPELLO CARVALHEIRA, ONCO - HC

Prof^(a). Dr^(a). PATRICIA MORIEL, FCF - UNICAMP

Prof. Dr. EDER DE CARVALHO PINCINATO (orientador) FCM- UNICAMP

INTRODUÇÃO:

No Brasil o número estimado de casos novos de câncer de cólon e reto, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 45.630 casos⁽¹⁾. O tratamento de primeira linha para pacientes com câncer colorretal e gástrico em estágios avançados é a capecitabina, um quimioterápico da classe das fluoropirimidinas⁽²⁾. Apesar de sua efetividade, a capecitabina pode causar eventos adversos graves aos pacientes, como síndrome mão-pé, vômitos, diarreia, enterocolite e mucosite, toxicidade cardíaca e hematológica⁽³⁾⁽⁴⁾.

A dihidropirimidina desidrogenase (DPD) é a principal enzima metabolizadora da capecitabina e é codificada pelo gene *Dihidropirimidina desidrogenase (DPYD)*⁽⁵⁾. Alguns polimorfismos no gene *DPYD* resultam em diminuição ou ausência de atividade da DPD, com consequente diminuição da metabolização da capecitabina, elevando o risco de desenvolvimento de reações adversas graves. ⁽⁵⁾
(2).

Desta forma, este trabalho tem por objetivo geral avaliar a influência dos polimorfismos do *DPYD* (c.557A>G (rs115232898); c.1129-5923 C>G (rs75017182); c.1905+1 G>A (rs3918290); c.1679 T>G (rs55886062) e c.2846 A>T (rs67376798)) no desenvolvimento de eventos adversos induzidos pela capecitabina, em pacientes com câncer gástrico e colorretal.

METODOLOGIA:

O estudo está aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP (CEP/UNICAMP) sob o CAAE nº 65683517.5.0000.5404 e os polimorfismos foram determinados nos pacientes que concordarem em participar da pesquisa e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A identidade dos indivíduos envolvidos é mantida confidencial e seus nomes ou qualquer informação que possa identificá-los jamais será divulgada.

Este é um estudo observacional, analítico, coorte retrospectivo, cuja amostragem é não-probabilística do tipo consecutiva.

O DNA foi extraído utilizando-se o kit Wizard® genomic DNA purification Kit (Promega) e foi realizada sua quantificação e determinação de pureza. A quantificação do DNA foi realizada através do equipamento QuantiFluor® (TM) dsDNA System, Promega. A determinação da pureza do DNA por espectrofotometria, utilizando-se o equipamento NanoDrop® (NanoDrop Technologies Inc, Wilmington, DE, USA).

A pesquisa dos polimorfismos foi realizada por RT-PCR, utilizando-se sondas TaqMan (Applied Biosystems – ThermoFisher) e a reação será realizada no aparelho RotorGene-5 (Qiagen).

Os dados demográficos dos participantes foram obtidos dos prontuários médicos e as toxicidades da capecitabina serão avaliadas seguindo-se os critérios da CTCAE. Os resultados serão planilhados e as análises estatísticas serão realizadas utilizando-se o software SPSS.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

As características demográficas e clínicas dos participantes do estudo estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos pacientes com câncer gastrointestinal tratados com capecitabina (n=98)

Características	
Idades, média ± DP (faixa), anos	75 ± 4,2 (33-80)
Gênero, n (%)	
Homens	50 (51)
Mulheres	48 (49)
Raça, n (%)	
Caucasiano	50 (51)
Não Caucasiano	48 (49)
Pelo menos uma comorbidade, n (%)	51 (52)
Tipo de câncer, n (%)	
Colorretal	71 (72)
Gástrico	27 (28)
Regime terapêutico, n (%)	

XELOX	93 (95)
EOX	4 (4)
Monoterapia capecitabina	1 (1)
Pré-cirurgia, n (%)	68 (69)

EOX: epirrubicina, oxaliplatina, capecitabina, n: número absoluto de pacientes; DP: desvio padrão; XELOX: oxaliplatina, capecitabina.

A frequência dos genótipos dos polimorfismos do gene *DPYD* encontrados nos participantes do estudo estão demonstrados na Tabela 2.

Tabela 2: Descrição dos polimorfismos do gene *DPYD*, sua classificação, alelo ancestral, genótipo do estudo (n=98), e frequência alélicas do estudo, frequência alélica nacional e mundial.

Gene	Polimorfismo	Classificação	Alelo Ancestral (ref)	Genótipo Estudo n (%)	Estudo	Frequência alélica Alelo Ancestral	
						Brasil (a)	Mundial (b)
<i>DPYD</i>	rs75017182 (c.1129/HapB)	Intrônica	G	GG 98 (100) GC 0 (0) CC 0 (0)	0	0,00427	0,0131
	rs3918290 (*2A)	Splicing	C	CC 98 (100) CT 0 (0) TT 0 (0)	0	0,001281	0,0046
	rs67376798 (c.2846)	Variação de nucleotídeo único (SNV)	T	TT 97 (98,97) TA 1 (1,03) AA 0 (0)	0,0103	0.003843	0.0033
	rs55886062 (*13)	Variação de nucleotídeo único (SNV)	A	AA 98 (100) AC 0 (0) CC 0 (0)	0	-	0.0004
	rs115232898 (c.557)	Variação de nucleotídeo único (SNV)	T	TT 98 (100) TC 0 (0) CC 0 (0)	0	0.002562	0.0058

a: <https://abraom.ib.usp.br/>

b: <https://www.pharmgkb.org/>

Não foi encontrado dados da variante rs55886062 (*13) no ABraOm por isso sua frequência na população brasileira não está indicada.

Apesar de todas as genotipagens terem sido realizadas ainda não foi realizada a estatística para verificar a correlação entre os genótipos e os eventos adversos encontrados no paciente, porém, como por enquanto apenas foi encontrado a presença de apenas um heterozigoto do gene rs67376798 (c.2846) será o único possível de ser analisado. Já esperava-se uma baixa frequência das mutações nos paciente devido à sua baixa frequência nacional e mundial.

CONCLUSÕES:

Farmacogenética é uma área relativamente nova que está em crescimento e precisa de mais estudos em diferentes polimorfismos para que sejam incorporados em *guidelines*, estudos em populações mais diversas e em formas de baratear os testes genéticos para possibilitar implementação em sistemas públicos de saúde visando melhor adesão do tratamento e menor incidência de reações adversas.

BIBLIOGRAFIA

1. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2022: **incidência de câncer no Brasil**. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2023.
2. XELODA®. [Bula] Basileia - Suíça: Roche
3. Soria-Chacartegui P., Villapalos-García G., López-Fernández L.A., Navares-Gómez M., Mejía-Abril G., Abad-Santos F., Zubiaur P. **Clinical Relevance of Novel Polymorphisms in the Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPYD) Gene in Patients with Severe Fluoropyrimidine Toxicity: A Spanish Case-Control Study**. *Pharmaceutics*. 2021 Nov 29;13(12):2036.
4. White C., Scott R. J., Paul C., Ziolkowski A., Mossman D., Ackland S.. **Ethnic Diversity of DPD Activity and the DPYD Gene: Review of the Literature**. *Pharmagenomics Pers Med*. 2021; 14: 1603–1617.
5. Wasternack C. **Degradation of pyrimidines and pyrimidine analogs— pathways and mutual influences**, *Pharmacol Ther*. 1980; 8:629–651.