

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

Palavras-Chave: CAPECITABINA, GENE *DPYD*, POLIMORFISMO GENÉTICO

Autores(as):

BEATRIZ PAIVA POSSAMAI, FCF - UNICAMP

LUCIANA DE AGUIAR ZOLLMANN, FCM - UNICAMP

NATALIA DUARTE ZIMMERMANN, FCM - UNICAMP

JOSÉ BARRETO CAMPELLO CARVALHEIRA, FCM - UNICAMP

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⁾. Algumas variantes do 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).

METODOLOGIA:

O estudo está aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP (CEP/UNICAMP) sob o CAAE nº 65683517.5.0000.5404 e as variantes foram determinadas nos pacientes que concordaram em participar da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Este é um estudo observacional, analítico, coorte prospectivo, cuja amostragem é não-probabilística do tipo consecutiva. O DNA foi extraído à partir do sangue total, utilizando-se o kit Wizard® genomic DNA purification Kit (Promega), posteriormente foi realizada a quantificação e determinação de pureza. A quantificação do DNA foi realizada através do equipamento QuantiFluor® (TM) dsDNA System (Promega, EUA) e a pureza do foi realizada por espectrofotometria, utilizando-se o equipamento NanoDrop® (NanoDrop Technologies Inc, Wilmington, DE, USA).

A pesquisa das variantes do *DPYD* foi realizada através do *Infinium Global Diversity Array com Enhanced PGx* (GDA PGx). A matriz/microarray é construída em um BeadChip que contém mais de 1,9 milhão de marcadores genéticos. O GDA PGx possui mais de 44.000 marcadores PGx em todo o genoma, abrangendo mais de 2.000 alvos farmacogenômicos e mais de 6.000 variantes de bancos de dados reconhecidos globalmente, incluindo o PharmGKB. A análise do Array foi realizada usando a tecnologia Dragen, que permite a alta acurácia na chamada das variantes (genotipagem: acurácia de 99%; CNV: acurácia de 95%). Os dados demográficos dos participantes foram obtidos dos prontuários médicos e as toxicidades da capecitabina foram avaliadas seguindo-se os critérios da CTCAE.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

3.1 Características demográficas e clínicas dos participantes do estudo

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

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos pacientes com câncer gástrico e colorretal tratados com capecitabina (n=99)

Características demográficas	
Idades, média ± DP (faixa), anos	60 ± 10,11 (33-80)
Gênero, n (%)	
Homens	50 (51,5)
Mulheres	49 (49,5)
Raça, n (%)	
Caucasiano	51 (51,52)
Não Caucasiano	48 (48,48)
Pelo menos uma comorbidade, n (%)	52 (52,52)
Tipo de câncer, n (%)	
Colorretal	72 (72,7)
Gástrico	27 (27,3)
Regime terapêutico, n (%)	

XELOX	94 (94,94)
EOX	4 (4)
Monoterapia capecitabina	1 (1)
Pré-quimioterapia, n (%)	40 (40,4)
Pré-cirurgia, n (%)	70 (70,7)

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

3.2 Frequências alélicas, genotipagem e fenotipagem

A frequência alélica das variantes do gene *DPYD* encontradas nos participantes do estudo estão demonstrados na Tabela 2.

Tabela 2: Descrição das variantes do gene *DPYD*, sua classificação, alelo ancestral, genótipo do estudo (n=99), e frequência alélicas do estudo, frequência alélica nacional e mundial.

Gene	Polimorfismo	Descrição Classificação (Abraom (a))	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 (98,98) GC 1 (1,01) CC 0 (0)	0,0050	0,00427	0,0131
	rs3918290 (*2A)	Splicing	C	CC 99 (100) CT 0 (0) TT 0 (0)	0	0,001281	0,0046
	rs67376798 (c.2846)	Varição de nucleotídeo único (SNV)	T	TT 98 (98,98) TA 1 (1,01) AA 0 (0)	0,0050	0,003843	0,0033
	rs55886062 (*13)	Varição de nucleotídeo único (SNV)	A	AA 99 (100) AC 0 (0) CC 0 (0)	0	-	0,0004
	rs115232898 (c.557)	Varição de nucleotídeo único (SNV)	T	TT 99 (100) TC 0 (0) CC 0 (0)	0	0,002562	0,0058
	rs1801160 (*6)	Varição de nucleotídeo único (SNV)	C	CC 91 (96,5) CT 7 (3,5) TT 0 (0)	0,0350	0,050384	0,0401
	rs1801159	Varição de nucleotídeo único (SNV)	T	TT 65 (65,65) TC 31 (31,1) CC 3 (3,03)	0,1870	0,210931	0,1859
	rs17376848	Varição de nucleotídeo único	A	AA 94 (94,94) AG 5 (5,05)	0,0250	0,037575	0,0438

	(SNV)		GG 0			
rs1801158	Varição de nucleotídeo único (SNV)	C	CC 96 (96,96) CT 3 (3,03) TT 0	0,0150	0,025192	0,0137
rs1801265	Varição de nucleotídeo único (SNV)	A	AA 78 (78,78) AG 17 (17,17) GG 4 (4,04)	0,1260	0,255337	0,2732
rs2297595	Varição de nucleotídeo único (SNV)	T	TT 97 (97,97) TC 2 (2,02) CC 0	0,0100	0,065756	0,0801

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

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

3.3 Influência das variantes genéticas nas reações adversas ao uso de capecitabina

Tabela 3. Avaliação dos efeitos adversos gastrointestinais e síndrome mão pé (SMP) da capecitabina e sua associação com a variante *DPYD**6 (rs1801160).

	Grau 0	Grau 1 a 4	Grau 0 a 1	Grau 2 a 4
Náusea				
CC*	15 (93.8)	77 (91.7)	45 (91.8)	47 (92.2)
CT+TT	1 (6.3)	7 (8.3)	4 (8.2)	4 (7.8)
p	0.779		0.953	
OR	1.36 (0.156-11.91)		0.957 (0.226-4.06)	
CT+CC	16 (100.0)	84 (100.0)	49 (100.0)	51 (100.0)
TT	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
p	-		-	
OR	-		-	
Diarreia				
CC*	34 (91.9)	58 (92.1)	56 (88.9)	36 (97.3)
CT+TT	3 (8.1)	5 (7.9)	7 (11.1)	1 (2.7)
p	0.976		0.168	
OR	0.977 (0.220-4.35)		0.222 (0.0262-1.883)	
CT+CC	37 (100.0)	63 (100.0)	63 (100.0)	37 (100.0)
TT	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
p	-		-	
OR	-		-	
Vômito				
CC*	45 (91.8)	47 (92.2)	56 (88.9)	36 (97.3)
CT+TT	4 (8.2)	4 (7.8)	7 (11.1)	1 (2.7)
p	0.953		1.000	
OR	0.957 (0.226-4.06)		1.000 (0.189-5.304)	

CT+CC	49 (100.0)	51 (100.0)	75 (100.0)	25 (100.0)
TT	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
p	-	-	-	-
OR	-	-	-	-
*Wild type				
	Grau 0	Grau 1 a 4	Grau 0 a 1	Grau 2 a 4
SMP				
CC*	45 (91.8)	47 (92.2)	78 (92.9)	14 (87.5)
CT+TT	4 (8.2)	4 (7.8)	6 (7.1)	2 (12.5)
p	0.953		0.475	
OR	0.957 (0.226-4.06)		1.857 (0.340-10.150)	
CT+CC	49 (100)	51 (100)	84	16
TT	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
p	-	-	-	-
OR	-	-	-	-

CONCLUSÕES:

Foi possível avaliar 420 variantes genéticas do DPYD, sendo encontradas 6 novas variantes presentes na população do estudo (rs1801159, rs1801265, rs1801158, rs17376848, rs2297595 e rs1801160). A frequência alélica destas variantes são similares às encontradas na população brasileira, o que demonstra que nossa população de estudo pode ser representativa da população brasileira e mundial.

Nenhuma das variantes estudadas influenciaram nas reações adversas derivadas do uso de capecitabina na população de estudo, muito provavelmente porque todos os participantes apresentaram o fenótipo Metabolizador Normal, com exceção de um paciente que apresentou o fenótipo Metabolizador intermediário, que apresentou uma série de eventos adversos, mas que não apresentou diferença significativa quando comparado ao grupo de metabolizadores normais.

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., Villalpalos-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. WASTERNAK C. **Degradation of pyrimidines and pyrimidine analogs— pathways and mutual influences,** *Pharmacol Ther.* 1980; 8:629–651.