

ANCESTRALIDADE GENÉTICA E FENÓTIPOS DA ENZIMA CYP2D6 EM PACIENTES ONCOLÓGICOS DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

Palavras-Chave: Farmacogenética, CYP2D6, Ancestralidade.

Autores(as):

JOÃO EDUARDO CASTELANO DA SILVA, FCF – UNICAMP; JULIA TIEMI SIGUEMOTO, FCM – UNICAMP; GIOVANA FERNANDA SANTOS FIDELIS, FCM – UNICAMP; NADINE DE GODOY TORO, FCM – UNICAMP; CAROLINA DAGLI HERNANDEZ, FCF – USP; PEDRO EDUARDO NASCIMENTO SILVA VASCONCELOS - CNPEM; YASMIM GABRIELE MATOS, FCM – UNICAMP; JOSÉ AUGUSTO SAKAE DEFENDE, FCF-UNICAMP; CLARISSA LOURENÇO DE CASTRO – INCA; LUIZ CARLOS DA COSTA - INCA; PAULO CALEB JÚNIOR LIMA SANTOS - UNIFESP; SOPHIE FRANCOISE MAURICETTE DERCHAIN, FCM – UNICAMP; MAURICIO WESLEY PERROUD JUNIOR, FCM – UNICAMP; ÉDER DE CARVALHO PINCINATO, FCM – UNICAMP;
Prof^(a). Dr^(a). PATRICIA MORIEL (orientadora), FCF - UNICAMP

INTRODUÇÃO:

De acordo com o censo de 2022 realizado pelo IBGE, cerca de 45,3% dos brasileiros se declaram pardos, 43% brancos, 10,2% pretos, 0,8% indígenas, e 0,4% amarelas [1]. Esse intenso processo de miscigenação reflete não somente em aspectos fenotípicos, mas também em uma ampla variedade genética que influencia em questões de saúde pública, como predisposição a doenças, resposta a tratamentos, e outros fatores relacionados [2].

Ainda que diversos fatores não genéticos também influenciem os efeitos dos medicamentos, estima-se que cerca de 30% da variabilidade na resposta ao tratamento seja atribuída a fatores genéticos, que resultam de variantes envolvidas na atividade de enzimas relacionadas aos fármacos. Essas alterações estão relacionadas a diversos efeitos indesejados durante o tratamento dos pacientes, como reações adversas e falha terapêutica, impactando diretamente a efetividade e segurança [3]. Dessa maneira, a extrapolação de dados farmacogenômicos de grupos étnicos bem definidos a populações miscigenadas envolve incertezas, podendo levar a interpretações errôneas sobre patogenicidade e fatores de risco [4,5].

A enzima CYP2D6 é uma enzima responsável pelo metabolismo de aproximadamente 20% dos fármacos clinicamente utilizados e está envolvida na biotransformação de diversas classes de medicamentos, incluindo analgésicos opióides e agentes quimioterápicos [6].

O gene CYP2D6 é altamente polimórfico e sua complexidade genética é um fator determinante para a variação funcional observada. Os fenótipos metabolizadores são determinados com base nos escores de atividade (activity scores - AS), que representam o status de metabolizador dos indivíduos e são calculados a partir da pontuação de haplótipos conhecidos [7]. Os principais fenótipos são:

metabolizadores ultrarrápidos (UM), AS > 2,25; metabolizadores normais (MN), AS = 1,25-2,25; metabolizadores intermediários (IM), AS = 0,25-1; e metabolizadores pobres (PM), AS = 0 [6].

Nesse contexto, a realização de estudos de coorte em populações geneticamente heterogêneas, como a brasileira, é fundamental para compreender a distribuição de variantes genéticas. O conhecimento sobre a genética de populações miscigenadas possibilita o desenvolvimento de protocolos farmacogenéticos mais adequados, contribuindo para a personalização do tratamento oncológico. Este estudo teve como objetivo avaliar a frequência de variantes genéticas no gene CYP2D6 em população brasileira oncológica atendida pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e correlacionar estes com a ancestralidade genética desses indivíduos.

METODOLOGIA:

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, que incluiu 382 pacientes oncológicos, com diagnóstico de câncer ginecológico, pulmão, gastrointestinal ou cabeça e pescoço em qualquer estágio clínico. Os participantes são provenientes do Hospital de Clínicas (HC) e do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da UNICAMP (SP), e do Instituto Nacional de Câncer (INCA-RJ). Todos os projetos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (INCA CAAE:20406413.6.0000.5274; UNICAMP - CAAE: 20406413.6.3001.5404; 57829316.1.0000.5404; 83196318.8.0000.5404; 17328619.90000.5404; 65683517.5.0000.5404; 65397517.7.0000.5404). Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) de maneira a autorizar o uso de suas amostras e seus dados.

Os dados demográficos dos pacientes foram coletados e relacionados à história clínica dos pacientes. A obtenção de todas estas variáveis foi realizada através de busca ativa em prontuário eletrônico.

O isolamento das amostras de DNA genômico foi feito a partir de leucócitos de sangue periférico coletado previamente, utilizando *Wizard® genomic DNA purification Kit* (Promega). A pureza do DNA foi avaliada através do equipamento *Quantifluor® dsDNA System* (Promega). As concentrações foram diluídas com água grau PCR para uma concentração de 50 ng/μL para posterior realização da genotipagem.

A pesquisa de SNVs foi realizada através do *Infinium Global Diversity Array com Enhanced PGx (GDA PGx; Illumina, San Diego, USA)*. Após a leitura, os dados brutos gerados na análise foram trabalhados através da tecnologia *DRAGEN™ (Dynamic Read Analysis for Genomics)*, software referência para análises genômicas que fornece os dados de genotipagem (SNV), número de cópias (CNV) e alelos estrela, permitindo alta acurácia na chamada das variantes (genotipagem: acurácia de 99%; CNV: acurácia de 95%).

Com base nos resultados de genotipagem, os participantes serão caracterizados seguindo as recomendações do *American College of Medical Genetics* [10,11]. Após a genotipagem, os participantes serão atribuídos a um de quatro fenótipos: ML (AS > 2,25); MI (1,25 ≤ AS ≤ 2,25); MN (0 < AS < 1,25); UM (AS = 0). A ancestralidade foi realizada pela biblioteca EthSEQ no R, com o modelo de referência "Gencode.Exome", genoma "hg38" e populações do *1000 Genomes Project* (africano – AFR, europeu – EUR, americano – AMR, leste-asiático – EAS, sul-asiático – SAS; parâmetro "All") [8], utilizando os seguintes critérios: >70% de uma determinada população = [população]; 40–70% = [população] miscigenada (MIS); <40% = MIS. A avaliação estatística foi feita a partir do teste exato de Fisher. Para análise os participantes foram divididos em diferentes grupos baseados na porcentagem da ancestralidade individual, sendo elas AFR/AFRmis, EUR/EURmis, AMR/AMRmis, EAS e MIS.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

A coorte do estudo possui idade média de 64,2 ± 12,0 anos, com maioria dos pacientes mulheres (84,3%) e a prevalência do tipo de câncer foi de ovário (27,7%). Quando observamos a ancestralidade, 32,46% dos pacientes eram EUR/EURm, 29,58% eram miscigenados (MIS), 25,39% eram AMR/AMRmis, 11,52% AFR/AFRmis e 1,05% asiáticos (EAS). Em relação ao fenótipo da CYP2D6, 2,09% eram PM, 25,13% IM, 62,04% NM, 4,45% UM e 6,28% indeterminados (I), este resultado é similar com os

resultados de uma meta-análise que apresenta que 63,6% da população mundial e 64,0% do sudeste brasileiro é MN [9]. Os dados também indicam certa similaridade o banco de dados *PharmFreq* [12], no qual a população brasileira apresenta 2,7% UM, 64,9% NM, 29,8% IM e 2,7% PM. Os pacientes com ancestralidade EUR obtiveram frequências semelhantes à população de Portugal de acordo com o estudo de Tremmel, *et al.* 2024; 4,08% UM, 55,10% NM, 30,61% IM e 4,08% PM; em relação a 5,2% UM, 55,4% NM, 34,6% IM e 4,8% PM [12], como pode ser observado na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1- Frequência dos fenótipos metabolizadores da CYP2D6 (IM, NM, PM, UM) por grupo de ancestralidade genética.

Ancestralidade	Fenótipo (n (%))					
	Metabolizador Ultra Rápido	Metabolizador Normal	Metabolizador Intermediário	Metabolizador Lento	Indeterminado	Total
AFR (n= 31)	2 (5,88)	18 (52,94)	11 (32,35)	0 (0,00)	3 (8,82)	34 (100,00)
AFRMIS (n= 10)	0 (0,00)	3 (30,00)	7 (70,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	10 (100,00)
AMR (n= 92)	5 (5,21)	65 (67,71)	20 (20,83)	2 (2,08)	4 (4,17)	96 (100,00)
AMRMIS (n= 1)	0 (0,00)	1 (100,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (100,00)
EAS (n= 4)	0 (0,00)	3 (75,00)	1 (25,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	4 (100,00)
EUR (n= 92)	4 (4,08)	54 (55,10)	30 (30,61)	4 (4,08)	6 (6,12)	98 (100,00)
EURMIS (n= 24)	0 (0,00)	17 (65,38)	6 (23,08)	1 (3,85)	2 (7,69)	26 (100,00)
MIS (n= 104)	6 (5,31)	76 (67,26)	21 (18,58)	1 (0,88)	9 (7,96)	113 (100,00)
Total geral (n= 382)	17 (4,45)	237 (62,04)	96 (25,13)	8 (2,09)	24 (6,28)	382 (100,00)

Legenda: AFR- Indivíduos com ancestralidade >70% africana; AFRmis – Indivíduos com ancestralidade entre 40–70% africana; AMR- Indivíduos com ancestralidade >70% americana; AMRmis - Indivíduos com ancestralidade entre 40–70% americana; EUR- Indivíduos com ancestralidade >70% europeia; EURmis - Indivíduos com ancestralidade entre 40–70% europeia; MIS- Indivíduos com ancestralidades <40%; EAS- Indivíduos com ancestralidade >70% do leste asiático.

Os metabolizadores intermediários (IM) apresentaram alta prevalência nos grupos EUR (30,61%), AFRm (70,00%) e AFR (32,35%). O fenótipo metabolizador lento (PM) foi detectado apenas em indivíduos EUR (4,08%), AMR (2,08%), EURmis (3,85%) e MIS (0,88%), não sendo identificado nos demais grupos. Já o fenótipo ultrarrápido (UM) apareceu exclusivamente em AMR (5,21%), EUR (4,08%), AFR (5,88%) e MIS (5,31%). A tabela 2 demonstra a associação dos fenótipos com a ancestralidade na coorte estudada.

Tabela 2. Associação dos fenótipos com a ancestralidade na coorte estudada.

	AFR/AFRmis	non-AFR/AFRmis		AFR/AFRmis	non-AFR/AFRmis		AFR/AFRmis	non-AFR/AFRmis		AFR	non-AFR/AFRmis
IM	18	78	NM	21	216	PM	0	8	UM	2	15
non-IM	26	260	non-NM	23	122	non-PM	44	330	non-UM	42	323
Valor de P	0,0155		Valor de P	0,047		Valor de P	0,6043		Valor de P	>0,9999	
OR (IC 95%)	2,308 (1,202 - 4,417)		OR (IC 95%)	0,5157 (0,2698 - 0,9708)		OR (IC 95%)	-		OR (IC 95%)	1,025(0,2259 - 4,002)	

	AMR/AMRmis	non-AMR/AMRmis		AMR/AMRmis	non-AMR/AMRmis		AMR/AMRmis	non-AMR/AMRmis		AMR/AMRmis	non-AMR/AMRmis
IM	20	76	NM	66	171	PM	2	6	UM	5	12
non-IM	77	209	non-NM	31	114	non-PM	95	279	non-UM	92	273
Valor de P	0,2788		Valor de P	0,1831		Valor de P	>0,9999		Valor de P	0,6969	
OR (IC 95%)	0,7143 (0,4164 - 1,247)		OR (IC 95%)	1,303 (0,8815 - 2,328)		OR (IC 95%)	0,9789 (0,1981 - 4,059)		OR (IC 95%)	1,236 (0,4711 - 3,534)	

	EAS	non-EAS		EAS	non-EAS		EAS	non-EAS		EAS	non-EAS
IM	1	95	NM	3	234	PM	0	8	UM	0	17
non-IM	3	283	non-NM	1	144	non-PM	4	370	non-UM	4	361
Valor de P	>0,9999		Valor de P	>0,9999		Valor de P	>0,9999		Valor de P	>0,9999	
OR (IC 95%)	0,993 (0,07571 - 6,722)		OR (IC 95%)	1,846 (1,846)		OR (IC 95%)	-		OR (IC 95%)	-	

	EUR/EURmis	non-EUR/EURmis		EUR/EURmis	non-EUR/EURmis		EUR/EURmis	non-EUR/EURmis		EUR/EURmis	non-EUR/EURmis
IM	36	60	NM	71	166	PM	5	3	UM	4	13
non-IM	88	198	non-NM	53	92	non-PM	119	255	non-UM	120	245
Valor de P	0,257		Valor de P	0,2155		Valor de P	0,1189		Valor de P	0,5975	
OR (IC 95%)	1,35 (0,8413 - 2,174)		OR (IC 95%)	0,7424 (0,4751 - 1,140)		OR (IC 95%)	3,571 (0,9271 - 13,62)		OR (IC 95%)	0,6282 (0,2197 - 1,901)	

	MIS	non-MIS		MIS	non-MIS		MIS	non-MIS		MIS	non-MIS
IM	21	75	NM	76	161	PM	1	7	UM	6	11
non-IM	92	194	non-NM	37	108	non-PM	112	262	non-UM	107	258
Valor de P	0,07		Valor de P	0,204		Valor de P	0,4452		Valor de P	0,5935	
OR (IC 95%)	0,5904 (0,3366 - 1,005)		OR (IC 95%)	1,378 (0,8716 - 2,197)		OR (IC 95%)	0,3342 (0,02941 - 2,066)		OR (IC 95%)	1,315 (0,4808 - 3,646)	

Legenda: AFR/AFRmis –Indivíduos com ancestralidade >70% africana ou 40–70% africana; AMR/AMRmis - Indivíduos com ancestralidade >70% americana ou 40–70% americana; EUR/EURmis - Indivíduos com ancestralidade >70% europeia ou 40–70% europeia; MIS- Indivíduos com ancestralidades <40% ; EAS- Indivíduos com ancestralidade >70% do leste asiático. p-valor<0,05.

Em uma análise comparativa entre indivíduos com ancestralidade genética (AFR/AFRmis) e não africana (non-AFR), observou-se associação entre ancestralidade e a distribuição dos fenótipos metabólicos da CYP2D6. A frequência do fenótipo metabolizador normal (NM) foi menor no grupo AFR/AFRmis (47,77%) em comparação ao grupo non-AFR (63,90%) ($p = 0,047$; OR = 0,5157; IC 95%: 0,2698–0,9708), indicando que indivíduos AFR/AFRmis têm cerca de 50% menos chance de serem metabolizadores normais em comparação aos non-AFR. Por outro lado, o fenótipo metabolizador intermediário (IM) foi mais prevalente entre os indivíduos AFR (40,90%) do que nos non-AFR (23,08%) ($p = 0,0155$; OR = 2,308; IC 95%: 1,202–4,417), sugerindo risco aumentado de apresentar esse perfil funcional nesse grupo (tabela 2).

CONCLUSÕES:

Os resultados obtidos neste estudo reforçam a importância de considerar a ancestralidade genética na interpretação do fenótipo metabólico da CYP2D6, especialmente em uma população brasileira caracterizada por elevada heterogeneidade genética. A frequência dos fenótipos de CYP2D6 na população brasileira estão em consonância com os achados previamente descritos na literatura científica. A distribuição dos fenótipos entre os diferentes grupos ancestrais revela que indivíduos AFR/AFRmis apresentaram maior frequência de metabolizadores intermediários, o que pode influenciar diretamente a resposta terapêutica e o risco de eventos adversos aos fármacos metabolizados por essa via. A presença de metabolizadores lentos e ultrarrápidos apenas em determinados grupos ancestrais também destaca a relevância de abordagens personalizadas na prática clínica. Assim, o estudo contribui para o entendimento da diversidade farmacogenética no contexto oncológico brasileiro, oferecendo subsídios para a incorporação de estratégias de medicina de precisão no SUS, visando maior eficácia terapêutica e segurança no uso de medicamentos.

BIBLIOGRAFIA

- 1-IBGE. **Censo 2022 mostra que 45% da população brasileira é parda e 43,5%branca**.Disponível em: <https://agenciagov.ebc.com.br/noticias/202312/censo-2022-mostra-que-45-da-populacao-brasileira-e-pardos-e-43-5-branca>. Acesso em: 29 jul. 2025.
- 2-PENA, SERGIO D. J., SANTOS, FABRÍCIO R., SANTOS, EDUARDO TARAZONA. **Genetic admixture in Brazil**. American Journal of Medical Genetics Part C Seminars in Medical Genetics, v. 184, n. 4, p. 928–938, 2020. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ajmg.c.31853>>.
- 3-INGELMAN-SUNDBERG, M. **Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy**. *Journal of Internal Medicine*, Oxford, v. 250, n. 3, p. 186–200, 15 set. 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2001.00878.x>. Acesso em: 10 fev. 2025.
- 4-SUAREZ-KURTZ G, DE ARAÚJO GS. **Pharmacogenetic Differentiation Across Latin America**. *Pharmacogenomics*. 2022;23(4):225-233. doi:10.2217/pgs-2021-0152.

- 5-NUNES, K. et al. **Admixture's impact on Brazilian population evolution and health.** Science (New York, N.Y.), v. 388, n. 6748, p. eadl3564, Autumn 2025.
- 6-TAYLOR, C. et al. **A Review of the Important Role of CYP2D6 in Pharmacogenomics.** Genes, v.11, n.11, p.1295, 30 out. 2020.
- 7- CAUDLE, K. E. et al. **Standardizing CYP 2D6 Genotype to Phenotype Translation: Consensus Recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group.** Clinical and Translational Science, v. 13, n. 1, 24 out. 2019.
- 8-1000 GENOMES PROJECT CONSORTIUM. **A global reference for human genetic variation.** Nature, v. 526, n. 7571, p. 68–74, 29 set. 2015.
- 9-Koopmans AB, Braakman MH, Vinkers DJ, Hoek HW, van Harten PN. **Meta-analysis of probability estimates of worldwide variation of CYP2D6 and CYP2C19.** Transl Psychiatry. 2021 Feb 24;11(1):141. doi: 10.1038/s41398-020-01129-1. PMID: 33627619; PMCID: PMC7904867.
- 10- SOCIEDADE BRASILEIRA DE GENÉTICA MÉDICA - SBGM. **Parecer técnico da Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica sobre testes genéticos** - Volume 1. 38 (2018).
- 11- RICHARDS, S.; AZIZ, N.; BALE, S. ET AL. **Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology.** Genet. Med. 17, 405–424 (2015).
- 12-TREMMELE, R. et al. **PharmFreq: a comprehensive atlas of ethnogeographic allelic variation in clinically important pharmacogenes.** Nucleic Acids Research, v. 53, n. D1, p. D1498–D1509, 14 nov. 2024.