



# FREQUÊNCIA DE VARIANTES GENÉTICAS NO GENE *DPYD* EM PACIENTES ONCOLÓGICOS DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

**Palavras-Chave:** VARIANTES GENÉTICAS, *DPYD*, SUS, ANTINEOPLÁSICOS.

**Autores:**

ANA CAROLINA ELOY MARCIO, FCF – UNICAMP

LUCIANA AGUIAR ZOLLMANN, FCM - UNICAMP

JULIA TIEMI SIGUEMOTO, FCM - UNICAMP

NADINE GODOY TORSO, FCM - UNICAMP

GIOVANA FERNANDA FIDELIS, FCM - UNICAMP

YASMIM GABRIELE MATOS, FCM - UNICAMP

PEDRO EDUARDO NASCIMENTO SILVA VASCONCELOS, CNPEM

CLARISSA LOURENÇO DE CASTRO

LUIZ CARLOS DA COSTA JUNIOR, INCA

PAULO CALEB JÚNIOR LIMA SANTOS, UNIFESP

SOPHIE FRANCOISE MAURICETTE DERCHAIN, FCM - UNICAMP

MAURICIO WESLEY PERROUD JUNIOR, FCM - UNICAMP

CAROLINA DAGLI-HERNANDEZ, FCF - USP

Prof<sup>(a)</sup>. Dr<sup>(a)</sup>. PATRÍCIA MORIEL (orientadora), FCF - UNICAMP

Prof. Dr. ÉDER C. PINCINATO, FCM - UNICAMP

---

## INTRODUÇÃO:

O Brasil possui mais de 210 milhões de habitantes (IBGE, 2025), e é um dos países mais miscigenados do mundo, abrigando uma diversidade genética resultante da ancestralidade europeia, africana e indígena (BECKER; 2019). Essa heterogeneidade tem implicações significativas para a saúde pública e a economia, pois o conhecimento sobre a composição genética de uma população permite entender sua predisposição a doenças e a possíveis reações adversas a medicamentos. Isso possibilita um planejamento mais eficaz e direcionado em políticas de saúde e desenvolvimento farmacêutico.

Nesse contexto, a farmacogenética surge como uma aliada fundamental na personalização do tratamento medicamentoso. Essa área estuda como as variantes genéticas individuais influenciam na resposta aos fármacos, especialmente por meio da ação de enzimas metabolizadoras, receptores e

transportadores. Embora se estime que apenas 10 a 20% dos tratamentos sejam diretamente beneficiados por esse tipo de análise (INGELMAN-SUNDBERG; 2001), o impacto clínico é relevante, visto que reações adversas a medicamentos (RAMs) representam uma importante causa de hospitalização e até de óbitos. No entanto, os perfis genéticos utilizados internacionalmente nem sempre se aplicam à população brasileira, devido à alta taxa de miscigenação (SUAREZ-KURTZ; 2010). Isso torna essencial a realização de estudos específicos no país.

No tratamento oncológico, o uso da farmacogenética é ainda mais crítico, pois os medicamentos utilizados são altamente tóxicos e comumente associados a RAMs (OKUNO, et al.; 1996). Um dos genes mais estudados nesse cenário é o *DPYD*, que codifica a enzima DPD, responsável pela metabolização das bases nitrogenadas timina e uracila, bem como das fluoropirimidinas, como o 5-Fluorouracil — um dos principais fármacos no tratamento de cânceres sólidos (SHARMA; 2019). O gene *DPYD* possui grande variabilidade genética, com dezenas de variantes identificadas em diferentes populações. Entre essas, as mutações do tipo missense são bastante comuns (SHARMA; 2019) e podem afetar a funcionalidade da enzima, levando ao acúmulo da droga no organismo (aumentando a toxicidade) ou à sua eliminação excessiva (reduzindo a eficácia do tratamento).

Reconhecido como um gene farmacogenético de alta relevância, o *DPYD* é amplamente mapeado em bases internacionais como o PharmGKB e conta com diretrizes de dosagem elaboradas pelo CPIC. Recentemente, variantes como rs3918290, rs55886062, rs75017182, rs56038477, rs115232898, rs146356975, rs114766203 e rs67376798 foram destacadas como clinicamente relevantes. Algumas delas, como a c.1236G>A (rs56038477), são mais prevalentes em populações europeias. Já no Brasil, estudos apontam para maior importância de variantes como a c.557A>G (rs115232898), reforçando a necessidade de diretrizes específicas que considerem a frequência e a diversidade genética brasileira (SUAREZ-KURTZ; 2024) (GAEDIGK; 2024).

## METODOLOGIA:

O estudo é uma coorte retrospectiva com 304 pacientes diagnosticados com câncer de ovário, pulmão e gástrico ou colorretal, em diferentes estágios clínicos. Os participantes são provenientes do Hospital de Clínicas da UNICAMP (HC/UNICAMP) e a pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP (CEP/UNICAMP):

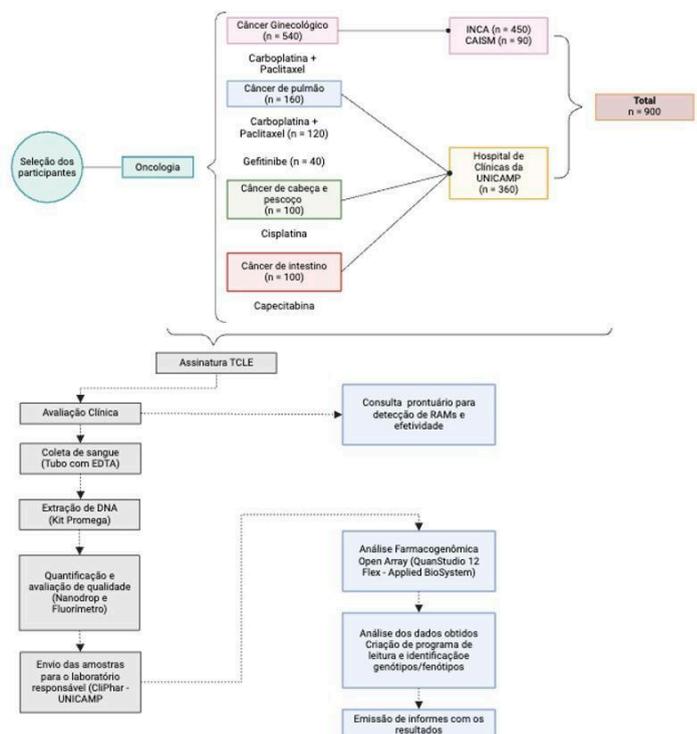


Figura 1 - desenho do estudo (autoria própria). Até então foram realizadas as análises dos pacientes com câncer de ovário, pulmão e gástrico e colorretal.

65683517.5.0000.5404, 57829316.1.0000.5404, 83196318.8.0000.5404 e 17328619.90000.5404. As informações clínicas e demográficas foram obtidas por meio de revisão de prontuários físicos e eletrônicos.

As amostras de DNA foram extraídas de leucócitos do sangue periférico utilizando o kit Wizard® (Promega), sendo posteriormente quantificadas e padronizadas para 50 ng/μL. O material genético foi armazenado no biorrepositório do laboratório CliPhar da FCF/UNICAMP.

A genotipagem foi realizada por meio do microarray *Infinium Global Diversity Array* com *Enhanced PGx* (GDA PGx, Illumina), que analisa mais de 1,9 milhão de marcadores genéticos, com destaque para mais de 44 mil variantes farmacogenéticas. O processamento ocorre em três dias, envolvendo amplificação genômica, hibridização aos BeadChips e leitura final. A análise foi realizada pelo software DRAGEN™, com alta acurácia na detecção de variantes de nucleotídeo único (SNVs).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Foram analisadas 7 variantes do gene *DPYD*: as variantes rs3918290 e rs55886062 não foram encontradas neste estudo, mas apresentam frequências, respectivamente, de 0,0044 e 0,0002 no Brasil (Kelly Nunes et al., 2025) e 0,0030 e 0,0002 mundialmente (estudo 1000 Genomes); as variantes rs67376798 e rs115232898 apresentaram frequências de 0,0032 (cada) neste estudo e, respectivamente, 0,0035 e 0,0064 no Brasil, e 0,0022 e 0,0006 no mundo; a variante rs75017182 apresentou frequência de 0,0090 neste estudo, 0,0059 no Brasil e 0,0100 no mundo; a variante rs1801160 apresentou frequência de 0,0921 neste estudo, 0,0505 no Brasil e 0,0440 no mundo, sendo a variante mais frequente dentre as analisadas. Esses achados sugerem que as frequências observadas neste estudo são consistentes com dados populacionais prévios.

Variante	Frequência projeto	Frequência Brasil	Frequência Mundo
rs3918290	0	0,0044	0,0030
rs55886062	0	0,0002	0,0002
rs67376798	0,0032	0,0035	0,0022
rs115232898	0,0032	0,0064	0,0006
rs75017182	0,0090	0,0059	0,0100
rs1801160	0,0921	0,0505	0,0440

Figura 2 - frequências de cada variante no gene *DPYD* e comparação com dados obtidos por outros projetos.

## CONCLUSÕES:

Este estudo poderá contribuir para uma maior segurança nos tratamentos oncológicos e fornecer subsídios para políticas públicas e econômicas voltadas à medicina de precisão no Brasil.

Como perspectiva de continuidade, espera-se incluir mais 600 pacientes de diferentes hospitais do Sistema Único de Saúde e com outros tipos de cânceres, para aumentar a representatividade deste projeto. Além disso, será realizada correlação entre a ocorrência destas variantes com a ancestralidade.

## BIBLIOGRAFIA

1. Becker, Guilherme. “O Brasil Tem Provavelmente Maior Miscigenação Do Mundo” – DW – 27/12/2019.” Dw.com, 27 Dec. 2019, [www.dw.com/pt-br/o-brasil-%C3%A9-provavelmente-o-pa%C3%ADs-com-maior-miscigena%C3%A7%C3%A3o-do-mundo/a-51733280](https://www.dw.com/pt-br/o-brasil-%C3%A9-provavelmente-o-pa%C3%ADs-com-maior-miscigena%C3%A7%C3%A3o-do-mundo/a-51733280).
2. Gaedigk, A. et al. Response to “DYPD genotyping panels: Impact of population diversity”. *Clinical and Translational Science*, v. 17, n. 4, 1 abr. 2024.
3. “IBGE | Países.” Países.ibge.gov.br,, países.ibge.gov.br/#/dados/brasil.
4. Ingelman-Sundberg, M. “Pharmacogenetics: An Opportunity for a Safer and More Efficient Pharmacotherapy.” *Journal of Internal Medicine*, vol. 250, no. 3, 15 Sept. 2001, pp. 186–200, <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2001.00879.x>
5. Metzger, Ingrid, et al. “Pharmacogenetic: principles, applications and perspective.” <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v39i4p515-521>. Dec. 2006.
6. Okuno, T. et al. “Side effects of cancer chemotherapy and steps to deal with them”. *Gan To Kagaku Ryoho*, v. 23, n. 4, p. 527–534, 1996. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8607610/>.
7. PharmGKB. Disponível em: [www.pharmgkb.org/pathway/PA150653776/overview](http://www.pharmgkb.org/pathway/PA150653776/overview).
8. PharmGKB. Cancer Pharmacogenomics. Disponível em: <https://www.pharmgkb.org/page/cancerPgx>.
9. Pratt, Victoria, et al. “DPYD Genotyping Recommendations a Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American College of Medical Genetics and Genomics, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, College of American Pathologists, Dutch Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists Association, European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy, Pharmacogenomics Knowledge base, and Pharmacogene Variation Consortium”. doi: 10.1016/j.jmoldx.2024.05.015. 10 Oct. 2024.
10. Richards, Sue, 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.” *Genetics in Medicine : Official Journal of the American College of Medical Genetics*, vol. 17, no. 5, 2015, pp. 405–24, <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>.
11. Sharma, Vinay, et al. “Dihydropyrimidine Dehydrogenase in the Metabolism of the Anticancer Drugs.” *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, vol. 84, no. 6, 4 Sept. 2019, pp. 1157–1166, <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03936-w>.
12. Suarez-Kurtz, Guilherme. “Pharmacogenetics in the Brazilian Population.” *Frontiers in Pharmacology*, vol. 1, 2010, <https://doi.org/10.3389/fphar.2010.00118>.
13. Suarez-Kurtz, Guilherme. “DPYD Genotyping Panels: Impact of Population Diversity.” *Clinical and Translational Science*, vol. 17, no. 4, Apr. 2024, <https://doi.org/10.1111/cts.13805>.
14. White, Cassandra, et al. “Ethnic Diversity of DPD Activity and the DPYD Gene: Review of the Literature.” *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, vol. Volume 14, Dec. 2021, pp. 1603–1617, <https://doi.org/10.2147/pgpm.s337147>.