

Influência da ancestralidade na frequência de variantes genéticas no gene *ABCB1*

Palavras-Chave: *ABCB1*, FARMACOGENÉTICA, ANCESTRALIDADE

Autores(as):

**CAROLINA LUCHESI CANIZARES, FCF – UNICAMP; JULIA TIEMI SIGUEMOTO, FCM – UNICAMP; GIOVANA FERNANDA SANTOS FIDELIS, FCM – UNICAMP; NADINE DE GODOY TORSO, FCM - UNICAMP; PEDRO EDUARDO NASCIMENTO SILVA VASCONCELOS, CNPEM – CENTRO NACIONAL DE PESQUISA EM ENERGIA E MATERIAIS; YASMIM GABRIELE MATOS, FCM – UNICAMP, JOÃO EDUARDO CASTELANO DA SILVA, FCF – UNICAMP; CLARISSA LOURENÇO DE CASTRO, LUIZ CARLOS DA COSTA JUNIOR, INCA – INSTITUTO NACIONAL DE CANCER, PAULO CALEB JÚNIOR LIMA SANTOS, EPM - UNIFESP; SOPHIE FRANCOISE MAURICETTE DERCHAIN, FCM – UNICAMP; MAURICIO WESLEY PERROUD JUNIOR, FCM – UNICAMP; ÉDER C. PINCINATO, FCM – UNICAMP; CAROLINA DAGLI-HERNANDEZ, FCF - USP
Prof^(a). Dr^(a). PATRICIA MORIEL (orientadora), FCF - UNICAMP**

INTRODUÇÃO:

A população brasileira possui uma das constituições genéticas mais heterogêneas do mundo, resultado de processos históricos de colonização, escravidão e migrações [1]. A compreensão da variabilidade genética da população brasileira é fundamental para entender seus desdobramentos na saúde [2].

Entre os múltiplos fatores que influenciam a resposta farmacológica, aproximadamente 30% estão associados a determinantes genéticos, que podem comprometer a segurança e a eficácia do tratamento [3]. As variantes genéticas mais comuns são as de nucleotídeo único (SNVs), que afetam um único par de base do DNA e podem ocorrer tanto em regiões não codificantes quanto em regiões codificantes [4].

Atualmente, com os avanços nas pesquisas em medicina personalizada, a farmacogenética tem sido cada vez mais aplicada para otimizar a eficácia e a segurança dos tratamentos, especialmente no uso de fármacos antineoplásicos [5]. Embora sua aplicação apresente inúmeros benefícios, a maior parte dos estudos é baseada em coortes majoritariamente europeias e a extrapolação desses dados para populações extremamente miscigenadas, como a brasileira, pode gerar imprecisões e erros de interpretação, uma vez que a frequência e a prevalência de variantes genéticas variam de acordo com a composição genética da população [6].

Com base na literatura, foi possível observar a influência das variantes do gene *ABCB1* na resposta ao tratamento com antineoplásicos [7]. Esse gene é um membro da superfamília das proteínas transmembrana ABC, responsável por codificar a glicoproteína P (P-gp), uma transportadora de efluxo responsável por eliminar substratos do interior celular. Alterações nesse gene podem resultar em modificações no transporte e eliminação do fármaco, provocando maiores chances de reações adversas, intoxicações ou inefetividade terapêutica [8]. Sabe-se também que a superexpressão dessa bomba de efluxo impede o acúmulo de medicamentos dentro da célula, gerando uma resistência durante o tratamento [9].

Assim, o objetivo deste estudo é compreender como a ancestralidade pode influenciar a frequência das variantes genéticas em *ABCB1* na população brasileira atendida pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

METODOLOGIA:

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo que incluiu pacientes diagnosticados com câncer ginecológico, de pulmão, de intestino e de cabeça e pescoço em qualquer estágio clínico. Todos os participantes foram atendidos pelo Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA) no período de outubro/2013 a março/2017 ou pelo Hospital da Mulher Prof. Dr. J. A. Pinotti da Universidade Estadual de Campinas (CAISM/UNICAMP) entre janeiro/2014 e julho/2019 e foram acompanhadas até julho/2020.

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).

Por meio de uma revisão da literatura, foram escolhidas as variantes de *ABCB1* com maior relevância clínica, rs1045642 (3435 A>G), rs1128503 (1236C>T) e rs2032582 (2677A>C/T) [9].

Os dados demográficos e clínicos das pacientes foram coletados a partir da busca ativa em prontuários eletrônicos. 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 será avaliada através do equipamento *QuantiFluor® dsDNA System* (Promega); A pesquisa de SNVs será realizada através do *Infinium Global Diversity Array com Enhanced PGx* (GDA PGx; Illumina), seguida pela interpretação através do *DRAGEN™ (Dynamic Read Analysis for Genomics)*. A ancestralidade genética foi estimada utilizando a biblioteca *EthSEQ* (Gencode. Exome model, hg38 genome) [10;11].

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Foram incluídos 364 participantes no estudo, dos quais 83,8% (305) são do sexo feminino com idade média de 64 ± 12,3 anos. O câncer mais prevalente foi o de ovário, com 41,1% (150), seguido pelo câncer de endométrio, com 10,7% (39). A análise dos dados de ancestralidade mostrou uma predominância de participantes de origem americana (AMR - 30,2%). Em seguida, observa-se a ancestralidade europeia (EUR – 26,9%), e miscigenada (MIS – 26,1%). Outras ancestralidades presentes são os europeus miscigenados (EURMIS - 6,9%), africanos (AFR - 6,3%), africanos miscigenados (AFRMIS - 1,9%) e asiáticos (EAS - 1,6%)

Em relação às variantes genéticas, para o rs1045642 (3435 A>G) o genótipo mais prevalente foi o heterozigoto (AG - 46,4%) assim como o rs1128503 (1236C>T) (CT - 43,4%). Já para o rs2032582 (2677A>C/T), o genótipo mais frequente foi o homozigoto variante (CC/TT - 48,9%). A tabela 1 exibe a frequência de cada genótipo para cada variante genética estudada no projeto.

Tabela 1. Frequência das variantes genéticas estudadas no gene *ABCB1* nos pacientes

Variante	Homozigoto referência (n, %)	Heterozigoto (n, %)	Homozigoto alterado (n, %)	Frequência Alélica do Alelo Variante (%)
rs1045642 (3435 A>G)	58 (15,9)	169 (46,4)	135 (37)	39,4

rs2032582 (2677A>C/T)	46 (12,6)	137 (37,6)	178 (48,9)	31,7
rs1128503 (1236C>T)	51 (14)	158 (43,4)	155 (42,6)	35,7

Legenda: n, número absoluto de participantes; %, frequência relativa de participantes.

A frequência dos genótipos das variantes está em concordância com a frequência esperada no banco de dados dbSNP do National Center for Biotechnology information – NCBI (tabela 1). Para a variante rs1045642, a frequência esperada para homozigoto referência foi de 17,8%, para heterozigoto foi de 34,9% e para homozigoto alterado foi de 47,1%. No caso da variante rs2032582, a frequência esperada para homozigoto referência foi de 13,2%, para heterozigoto foi de 42,9 % e para homozigoto alterado foi de 43,8%. Já para a variante rs1128503, a frequência esperada para homozigoto referência foi de 15,6%, para heterozigoto foi de 39,5% e para homozigoto alterado foi de 44,7% [12].

Tabela 2. Associação estatística dos genótipos do rs1045642 com ancestralidade.

rs1045642					
Genótipo	MIS	EUR	Genótipo	MIS	EUR
0	11	25	2	42	30
1 + 2	84	73	0 + 1	53	68
OR	0,38		OR	1,796	
Valor de P	0,016		Valor de P	0,0547	

Legenda: n = valor absoluto, genótipo 0: AA, genótipo 1: AG e genótipo 2: GG, MIS = indivíduos miscigenados e EUR= indivíduos europeus, OR: odds ratio (razão de chance), para a análise estatística foi utilizado o teste exato de Fisher.

Como pode ser visto na tabela 2, para a variante rs1045642, indivíduos MIS apresentam 62% menos chance de possuir o genótipo homozigoto referência (AA) em comparação com indivíduos EUR. Um estudo mostrou que o genótipo heterozigoto AG está associado a um menor risco de reação adversa hematológica em comparação ao homozigoto AA, para pacientes em tratamento com compostos de platina [13].

Tabela 3. Associação dos genótipos do rs2032582 com ancestralidade.

rs2032582					
Genótipo	MIS	EUR	Genótipo	MIS	EUR
0	6	21	2	49	39
1 + 2	88	77	0 + 1	45	59
OR	0,25		OR	1,647	

Valor de P	0,003	Valor de P	0,011
------------	--------------	------------	--------------

Legenda: n = valor absoluto, genótipo 0: AA, genótipo 1: AC/AT/CT e genótipo 2: CC/TT, MIS = indivíduos miscigenados e EUR= indivíduos europeus, OR: odds ratio (razão de chance), para a análise estatística foi utilizado o teste exato de Fisher.

A tabela 3 demonstra que, para a variante rs2032582, indivíduos MIS tem 75% menos chance de apresentar o genótipo homozigoto referência (AA) em relação a indivíduos EUR, bem como têm 64,7% mais chance de apresentar o genótipo homozigoto alterado (CC/TT). Em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células em tratamento com carboplatina e paclitaxel, os indivíduos com genótipos AC/AT/CT e o genótipo homozigoto alterado CC/TT apresentaram náuseas durante o tratamento. Além disso, pacientes heterozigotos apresentaram maior risco de morte quando comparados com indivíduos homozigoto alterado CC [14].

Tabela 4. Associação dos genótipos do rs1128503 com ancestralidade.

rs1128503					
Genótipo	MIS	EUR	Genótipo	MIS	EUR
0	9	22	2	46	33
1 + 2	86	76	0 + 1	49	65
OR	0,361		OR	1,849	
Valor de P	0,0181		Valor de P	0,0414	

Legenda: n = valor absoluto, genótipo 0: CC, genótipo 1: CT e genótipo 2: TT, MIS = indivíduos miscigenados e EUR= indivíduos europeus, OR: odds ratio (razão de chance), para a análise estatística foi utilizado o teste exato de Fisher.

Ao analisar a variante rs1128503, é possível perceber que os indivíduos MIS apresentam 63,9% menos chance de possuir o genótipo homozigoto referência (CC) e 84,9% mais chance de apresentar o genótipo homozigoto alterado (TT) em comparação com indivíduos EUR, como pode ser visto na tabela 4. Segundo o estudo de Seguin et al. pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células em uso de carboplatina e paclitaxel que possuíam genótipo TT tiveram menor chance de desenvolverem náusea e vômito em relação aos demais genótipos [14].

CONCLUSÕES:

O estudo evidencia que a ancestralidade exerce influência significativa na distribuição dos genótipos do gene *ABCB1*, demonstrando que a extrapolação de dados provenientes de populações majoritariamente europeias pode levar a imprecisões quando aplicados a populações miscigenadas, como a brasileira. Esses dados reforçam a importância da realização de estudos farmacogenética específicos para cada grupo populacional.

As frequências das variantes genéticas de *ABCB1* encontradas no estudo estão em concordância com a frequência esperada para a população latino-americana de com o banco de dados *dbSNP* do NCBI.

BIBLIOGRAFIA

1. PEREIRA, J. L. et al. Genetic Ancestry and Self-Reported “Skin Color/Race” in the Urban Admixed Population of São Paulo City, Brazil. **Genes**, v. 15, n. 7, 1 jul. 2024.
2. **BRASIL E A IDIOSSINCRAZIA DA MISCIGENAÇÃO**. Disponível em: <http://brasil500anos.ibge.gov.br/>.
3. INGELMAN-SUNDBERG, M. **Pharmacogenetics: An opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy**. **Journal of Internal Medicine**, 2001.
4. KATARA, P. **Single nucleotide polymorphism and its dynamics for pharmacogenomics**. **Interdisciplinary Sciences – Computational Life Sciences** International Association of Scientists in the International Association of Scientists in the, 2014.
5. SAADEH, C.; BRIGHT, D.; RUSTEM, D. **Precision Medicine in Oncology Pharmacy Practice**. **Acta medica academica**NLM (Medline), 1 abr. 2019.
6. MERSHA, T. B.; ABEBE, T. **Self-reported race/ethnicity in the age of genomic research: Its potential impact on understanding health disparities**. **Human Genomics**BioMed Central Ltd, 2015.
7. SISSUNG, T. M. et al. **Pharmacogenetics of membrane transporters: An update on current approaches**. **Molecular Biotechnology**, fev. 2010.
8. MITEVA-MARCHEVA, N. N. et al. **Application of pharmacogenetics in oncology**. **Biomarker Research**BioMed Central Ltd, 17 ago. 2020.
9. SKINNER, K. T.; PALKAR, A. M.; HONG, A. L. Genetics of ABCB1 in cancer. **Cancers (Basel)**, [S.l.], v. 15, n. 17, p. 4236, 24 ago. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cancers15174236>. Acesso em: 10 junho 2025.
10. ROMANEL, Alessandro; ZHANG, Tuo; ELEMENTO, Olivier; DEMICHELIS, Francesca. **EthSEQ: ethnicity annotation from whole exome sequencing data**. **Bioinformatics**, [S.l.], v. 33, n. 15, p. 2402–2404, 2017. DOI: [10.1093/bioinformatics/btx165](https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btx165). Disponível em: <https://academic.oup.com/bioinformatics/article/33/15/2402/309108>
11. R CORE TEAM. **R: A Language and Environment for Statistical Computing**. Vienna: R Foundation for Statistical Computing, 2025. Disponível em: <https://www.R-project.org/>. Acesso em: 19 junho. 2025. Computing, Vienna, Austria. Disponível em: <https://www.R-project.org/>
12. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **dbSNP – Short Genetic Variations**. **Bethesda (MD):** National Library of Medicine (US), [2000]–. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>. Acesso em: 30 jul. 2025.
13. DE TROIA, B. et al. ABCB1 c.3435C>T polymorphism is associated with platinum toxicity: a preliminary study. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 83, p. 803–808, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03794-6>. Acesso em: 31 jul. 2025.
14. SEGUIN, C. S. et al. Association of ABC Efflux Transporter Genetic Variants and Adverse Drug Reactions and Survival in Patients with Non-Small Lung Cancer. **Genes, Basel**, v. 16, p. 453, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/genes16040453>. Acesso em: 31 jul. 2025.