

TESTES FARMACOGENÉTICOS PARA QUIMIOTERÁPICOS

Responsável: Prof. Dr. Guilherme Suarez Kurtz

[Testes farmacogenéticos para TIOPURINAS]:

Objetivo: O objetivo dos testes é estimar a atividade das enzimas TPMT e NUDT15 que modulam a concentração de metabólitos ativos das tiopurinas em seus locais de ação.

Os polimorfismos selecionados para os testes farmacogenéticos e as recomendações de dose inicial de tiopurinas para pacientes com diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda seguem as diretrizes do CPIC (*Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*), de livre acesso em <https://files.cpicpgx.org/data/guideline/publication/thiopurines/2018/30447069.pdf>

Sondas Taqman de discriminação alélica são usadas para genotipar os polimorfismos:

Gene *TPMT*: rs1142345 (719A>G)
rs1800460 (460G>A)
rs1800462 (238G>C)
Gene *NUDT15*: rs116855232 (415C>T)

Os genótipos observados são usados para inferir os fenótipos metabólicos de TPMT e de NUDT15; três fenótipos metabólicos são reconhecidos para cada enzima:

Fenótipo	Genótipo
Metabolizador rápido <i>NUDT15</i> *1/*1)	Homozigoto selvagem (<i>TPMT</i> *1/*1 e
Metabolizador intermediário <i>NUDT15</i> *1/*2)	Heterozigoto (ex. <i>TPMT</i> *1/*3A ou
Metabolizador lento <i>NUDT</i> *2/*2)	Homozigoto variante (ex. <i>TPMT</i> *3A/*3C ou

A recomendação da dose inicial de tiopurinas se baseia na combinação dos fenótipos metabólicos de TPMT e NUDT15, conforme a tabela abaixo:

Fenótipo combinado de TPMT e NUDT15	Recomendação da dose inicial
Metabolizador normal das 2 enzimas	Iniciar com a dose usual e ajustar a dose de acordo com o grau de mielotoxicidade.#
Metabolizador intermediário de TPMT ou NUDT	Considerar redução da dose inicial e a seguir ajustar a dose de acordo com o grau de mielosupressão #
Metabolizador intermediário das 2 enzimas	Considerar redução substancial da dose inicial e a seguir ajustar a dose de acordo com o grau de mielosupressão.#
Metabolizador lento de uma ou ambas enzimas	Reduzir drasticamente (10x) a dose inicial e a seguir ajustar a dose de acordo com o grau de mielosupressão.#

Os ajustes de doses devem ser feitos a intervalos de 2 - 4 semanas, tempo necessário para atingir o estado estacionário da farmacocinética das tiopurinas.

Observações:

1. As diretrizes do CPIC refletem o consenso atual entre especialistas e se destinam a assistir os profissionais responsáveis pela prescrição de tiopurinas na escolha da dose inicial de tratamento.
2. A aderência (utilização na prática clínica) às recomendações baseadas nos testes farmacogenéticos é decisão exclusiva dos profissionais responsáveis pelo atendimento ao paciente.
3. Há outros polimorfismos funcionais nos genes *TPMT* e *NUDT15* que não foram investigados e que podem afetar a resposta dos pacientes às tiopurinas.

Testes farmacogenéticos para FLUOROPIRIMIDINAS:

Objetivo: O objetivo dos testes é avaliar a atividade metabólica da enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD), que é a principal via de inativação das fluoropirimidinas.

A atividade enzimática da DPD é estimada com base na genotipagem de polimorfismos no gene *DPYD*, que codifica esta enzima. A seleção dos polimorfismos para os testes farmacogenéticos e as recomendações de dose inicial de fluoropirimidinas (5-FU e capecitabina) para pacientes oncológicos seguem as diretrizes do CPIC (*Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*), de livre acesso em <https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-fluoropyrimidines-and-dpyd>

Sondas Taqman de discriminação alélica são usadas para genotipagem dos polimorfismos:

Gene *DPYD* rs3918290 (1905+1G>A)
rs67376798 (2846A>T)
rs56038477 (c.1236G>A)
rs115232898 (c.577T>C)

Os fenótipos metabólicos de DPD são inferidos usando a escala de “*activity scores*” (AS) atribuídos aos alelos selvagem e variante dos polimorfismos testados, como mostrado abaixo:

Alelo	AS	Atividade enzimática
Selvagem em cada sítio polimórfico	1	Normal
Variante em rs3918290	0	Nula
Variante em rs67376798, rs56038477 ou rs115232898	0,5	Reduzida

A atribuição do fenótipo de DPD e a recomendação da dose inicial de fluoropirimidinas se baseiam na soma dos dois menores valores de AS dos 4 polimorfismos, como mostrado abaixo:

Activity Score	Fenótipo DPD	Recomendação da dose inicial
AS = 2	Metabolizador Normal	Dose usual de fluoropirimidinas
AS = 1,5 ou 1,0	Metabolizador Intermediário	Reduzir a dose usual em 50%
AS = 0,5 Lento	Metabolizador	Evitar fluoropirimidinas; caso seja imprescindível o seu uso, reduzir drasticamente a dose inicial
AS = 0	Metabolizador LENTO	NÃO USAR FLUOROPIRIMIDINAS

Observações:

1. As diretrizes do CPIC refletem o consenso atual entre especialistas e se destinam a assistir os profissionais responsáveis pela prescrição de fluoropirimidinas na escolha da dose inicial de tratamento.
2. A aderência (utilização na prática clínica) às recomendações baseadas nos testes farmacogenéticos é decisão exclusiva dos profissionais responsáveis pelo atendimento ao paciente.
3. Outros polimorfismos funcionais no gene *DPYD*, que não foram investigados, podem afetar a resposta dos pacientes às fluoropirimidinas.

[Teste farmacogenético para IRINOTECANO]:

Objetivo: O objetivo do teste é avaliar a atividade metabólica da enzima UGT1A1, que é a principal via de inativação do composto SN-38 - metabólito ativo do irinotecano -, responsável pela ação quimioterápica e pela toxicidade do irinotecano.

A atividade enzimática da DPD é estimada com base no genótipo do sítio polimórfico rs887829C>T do gene *UGT1A1*, que codifica a enzima UGT1A1.

A seleção deste polimorfismo e as recomendações de dose inicial de irinotecano para pacientes oncológicos seguem as diretrizes do DPWG (*Dutch Pharmacogenetics Working Group*), de livre em www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166104951

Sonda Taqman de discriminação alélica é usada para a genotipagem do rs887829C>T.

Os genótipos de rs887829, respectivos fenótipos metabólicos e consequências no metabolismo do composto SN-38 são mostrados a seguir:

Genótipo de rs887829	Fenótipo de UGT1A	Conseqüência
Homozigoto selvagem (C/C)	Metabolizador normal de SN-38	Eliminação normal
Heterozigoto (C/T)	Metabolizador intermediário	eliminação de SN-38
Homozigoto mutante (T/T) 38	Metabolizador LENTO	ACÚMULO de SN-38

↑ **RISCO DE TOXICIDADE**

As recomendações do DWPG para ajuste da dose inicial de irinotecano, com base nos fenótipos metabólicos de UGT1A1, são:

Fenótipo metabólico de UGT1A1	Recomendação
Metabolizador normal	Dose usual de irinotecano
Metabolizador intermediário	Dose usual de irinotecano
Metabolizador LENTO	Iniciar com 70% da dose usual; se o paciente tolerar esta dose inicial, a dose poderá ser aumentada nos ciclos subsequentes, com base na contagem de neutrófilos.

Observações:

1. As diretrizes do DPWG se destinam a assistir os profissionais responsáveis pela prescrição de irinotecano na escolha da dose inicial de tratamento.
2. A aderência (utilização na prática clínica) às recomendações baseadas no teste farmacogenético é decisão exclusiva do profissional responsável pelo atendimento ao paciente.
3. O teste farmacogenético se refere ao polimorfismo *UGT1A1* rs887829 e, portanto, não exclui a possibilidade de influência de outras variantes genéticas na resposta clínica ao irinotecano.