

2277

O EFEITO DE VARIANTES NO GENE CRBN NO TRATAMENTO DE MIELOMA MÚLTIPLO COM TALIDOMIDA

LAURA NETO; LUIS CARLOS CONTIN; MARILÉA FURTADO FEIRA; PATRÍCIA BONI DE PAULA; THAYNE WOYCINCK KOWALSKI; ROSANE ISABEL BITTENCOURT; LUCAS FRAGA; LAVÍNIA SCHULER-FACCINI; FERNANDA SALES LUIZ VIANNA;

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Introdução: O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica, considerada incurável, caracterizada pela proliferação descontrolada de células plasmáticas na medula óssea. Esta doença acomete principalmente idosos, com maior número de casos em homens e afrodescendentes. Um dos medicamentos utilizados para o tratamento de MM é a talidomida, um imunomodulador com potencial anti-inflamatório e antiangiogênico. O mecanismo de ação deste fármaco foi melhor entendido com o reconhecimento da ligação da talidomida à proteína Cereblon, codificada pelo gene CRBN. Estudar variantes genéticas em CRBN pode auxiliar em um melhor entendimento da ação do fármaco em cada indivíduo, assim como na resposta ao tratamento com talidomida em pacientes com MM.

Objetivos: Verificar a associação de variantes genéticas no gene CRBN em características clínicas, efeito adverso, sobrevida global e resposta ao tratamento de MM com talidomida.

Métodos: Retrospectivamente analisamos o efeito das variantes rs1672770, rs4183 e rs1620675 do gene CRBN em 96 pacientes de MM tratados com talidomida no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Resultados: A idade média dos pacientes no momento do diagnóstico foi de 59 anos, 51,6% são do sexo feminino e 48,4% do sexo masculino. A maioria dos pacientes estavam no estágio III Durie & Salmon Staging e International Staging System (85% e 52%, respectivamente). O principal esquema de tratamento de indução foi talidomida, ciclofosfamida e dexametasona (55%) e 56% dos pacientes atingiram resposta parcial muito boa ao tratamento. Uma associação significativa foi encontrada entre a variante rs1620675 e resposta ao tratamento (p-valor=0.047), o genótipo GG foi associado com uma pior resposta ao tratamento. Outra associação foi encontrada entre o polimorfismo rs1672770 e a presença de neuropatia periférica (p-valor=0.032) e a presença de pelo menos um efeito adverso (p-valor=0.035), é possível que a presença do alelo C nesta variante possa ser considerada um fator de risco para o desenvolvimento de neuropatia, ou o alelo T possa ter um efeito protetor.

Conclusão: Estes resultados demonstram que variantes genéticas podem ser importantes na resposta ao tratamento do MM, porém o estudo deve ser replicado em outras populações para poder confirmar os resultados e entender o real impacto destes polimorfismos no MM.

2278

AVALIAÇÃO DE VARIANTES GENÉTICAS EM ABCA1, CYP2C19, PKNOX1 E SERPINB2 E ASSOCIAÇÃO COM NEUROPATIA PERIFÉRICA NO TRATAMENTO COM TALIDOMIDA E/OU BORTEZOMIBE EM PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO

PATRÍCIA BONI DE PAULA; LAURA NETO ; MARILÉA FURTADO FEIRA ; THAYNE WOYCINCK KOWALSKI; CLÉVIA ROSSET ; LUCAS ROSA FRAGA ; FERNANDA SALES LUIZ VIANNA

UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Introdução: O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação de células plasmáticas clonais. Sistemas de estadiamento como Durie & Salmon (D&S) e International Staging System (ISS) classificam pacientes de acordo com achados laboratoriais. O tratamento se baseia no transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TACTH) e esquemas quimioterápicos. Um dos efeitos adversos mais importantes do tratamento é a neuropatia periférica (NP), caracterizada por degeneração dos nervos periféricos, acometendo de 30-68% dos pacientes. Talidomida e bortezomibe são os principais responsáveis pela NP. Variantes genéticas em genes que codificam enzimas que atuam no metabolismo desses medicamentos ou genes que desempenham papel na ação desses fármacos podem ser fontes de variação individual da resposta terapêutica.

Objetivos: Avaliar associação entre rs4244285 (CYP2C19), rs363717 (ABCA1), rs2839629 (PKNOX1), rs6103 (SERPINB2) e ocorrência de NP em pacientes com MM em tratamento com talidomida e bortezomibe.

Métodos: Recrutamos 87 pacientes com MM que receberam tratamento com talidomida. Realizamos análise descritiva e teste qui-quadrado para avaliar associação entre variantes genéticas e ocorrência de NP. Curvas de sobrevida foram realizadas através do teste Kaplan-Meier para avaliar sobrevida global, sobrevida de pacientes submetidos ao TACTH e influência do genótipo de rs4244285 CYP2C19 na sobrevida de pacientes. Este estudo foi aprovado pelo CEP-HCPA 3.313.741.

Resultados: A mediana da idade foi 60 anos, e 41% eram homens. A maioria encontrava-se no estágio III para D&S (84%) e ISS (51%). O principal protocolo de tratamento foi ciclofosfamida, talidomida e dexametasona (54%) e 50% atingiram pelo menos uma resposta parcial muito boa. A mediana da sobrevida global foi de 13,3 anos (DP 10,7-15,8), da sobrevida do grupo que realizou TACTH foi de 13,7 anos (DP 11-16,4) e dos pacientes que não realizaram TACTH foi de 7,3 anos (DP 5,7-8,9). Não encontramos associação estatisticamente significativa entre variantes genéticas e ocorrência de NP, e na sobrevida de acordo com o genótipo para CYP2C19.

Conclusões: Não identificamos associação com a sobrevida global assim como entre NP e variantes. Apesar dos achados não significativos e do pequeno tamanho amostral o estudo pode contribuir com novas hipóteses na busca de biomarcadores de resposta terapêutica. Estes resultados ainda devem ser replicados em amostras maiores de pacientes com MM.

2309

DIAGNÓSTICO GENÉTICO DA DOENÇA DA URINA DO XAROPE DO BORDO ATRAVÉS DE SEQUENCIAMENTO MASSIVO PARALELO

RAFAEL HENCKE TRESBACH; MARIANA LOPES DOS SANTOS; TÁSSIA TONON; CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA; FERNANDA SPERB LUDWIG; IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ