



ESTUDO FARMACOGENÔMICO NA EPILEPSIA DE LOBO TEMPORAL REVELA UMA ASSOCIAÇÃO SIGNIFICATIVA ENTRE RESISTÊNCIA AO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO E POLIMORFISMO NO GENE ABCC2



Kellen M. Siqueira¹; Mariana S. Silva¹; Rodrigo Secolin¹; Elisabeth Bilevicius²; Fernando Cendes², Íscia Lopes Cendes¹.

kmsfarma@fcm.unicamp.br



Departamento de Genética Médica, Faculdade de Ciências Médicas, CP 6111
Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, CEP 13083-970, Campinas, SP, Brasil.

Palavras Chave: Farmacogenética, Epilepsia, Drogas Anti-Epilépticas

INTRODUÇÃO

A Epilepsia de Lobo Temporal Mesial (ELTM) é clinicamente relevante devido à sua prevalência elevada na população e à alta proporção de pacientes que são refratários ao tratamento com drogas anti-epilépticas (DAEs). Uma hipótese para explicar essa ineficácia do tratamento é que fatores farmacogenéticos, como polimorfismos de um único nucleotídeo (SNPs), possam estar envolvidos. Isto posto, o objetivo do projeto foi avaliar se SNPs presentes em genes transportadores de fármacos (família ATP-binding cassette: *ABCB1*, *ABCC2*, *ABCC4* e *RLIP76-ralA-binding-protein1*) e genes de canais iônicos (*SCN11A*Na+channel subunidade α ; *CACNA1B*- Ca+2channel subunidade α 1B) influenciam na resposta ao tratamento medicamentoso em pacientes com ELTM

METODOLOGIA

1. Pacientes: Até o momento, participaram do estudo 170 pacientes provenientes dos Ambulatórios de Epilepsia, HC-UNICAMP, Hospital da PUCAMP e do posto de saúde municipal Ouro Verde. Os pacientes foram divididos em dois grupos:

- Refratários à medicação (100 pacientes)
- Responsivos à medicação (70 pacientes)

2. SNPs: foram escolhidos 22 dbSNPs (tabela 1):

Tabela 1- SNPs escolhidos para a genotipagem

Crom.	Gene	Região	Alelos	dbSNP	Função	Heter
7q21.1	ABCB1	éxon 12	G/A	rs2229109	não-sinônima	0,035
		éxon 2	C/T	rs3213619	5' UTR	0,123
		éxon 3	A/G	rs9282564	não-sinônimo	0,086
		intron 12	G/A	rs2032586	sítio de splicing intrônico	0,011
		éxon 21	G/A	rs2235039	não-sinônimo	0,004
10q24	ABCC2	éxon 10	A/G	rs2273697	não-sinônima	0,351
		intron 7	G/T	rs2756109	intron	0,494
		intron 1	C/T	rs2756104	intron	0,424
		intron 29	C/T	rs3740065	intron	0,39
		éxon 28	C/T	rs3740066	sinônima	0,417
		intron 27	C/G	rs3740067	intron	0,389
13q32	ABCC4	éxon 8	C/A	rs2274407	não-sinônima	0,224
2q24.3	SCN1A	éxon 16	A/G	rs2298771	não-sinônimo	0,335
9q34	CACNA1A	éxon 3	G/C	rs4422842	não-sinônimo	0,5
18p11.3	RALBP1	intron 2	C/A	rs8092935	intron	0,407
		intron 3	A/G	rs12454987	intron	0,434
		éxon 3	A/G	rs11559053	não-sinônima	N.A.
		intron 1	G/A	rs1813100	sítio-splicing(intron)	0,499
		éxon 10	G/C	rs12680	3' UTR	0,162
		5' UTR	C/T	rs1049553	5' UTR	0,394
		intron 4	A/G-C/T	rs329007	intron	0,536
		éxon 3	G/A	rs28552921	não-sinônima	N.A.

3. Genotipagem e análise estatística: A genotipagem foi feita pela metodologia de PCR em Tempo Real, sistema TaqMan™ (Applied Biosystems™) (figura 1). Para verificar a significância da associação alélica e genotípica foi utilizada regressão logística.

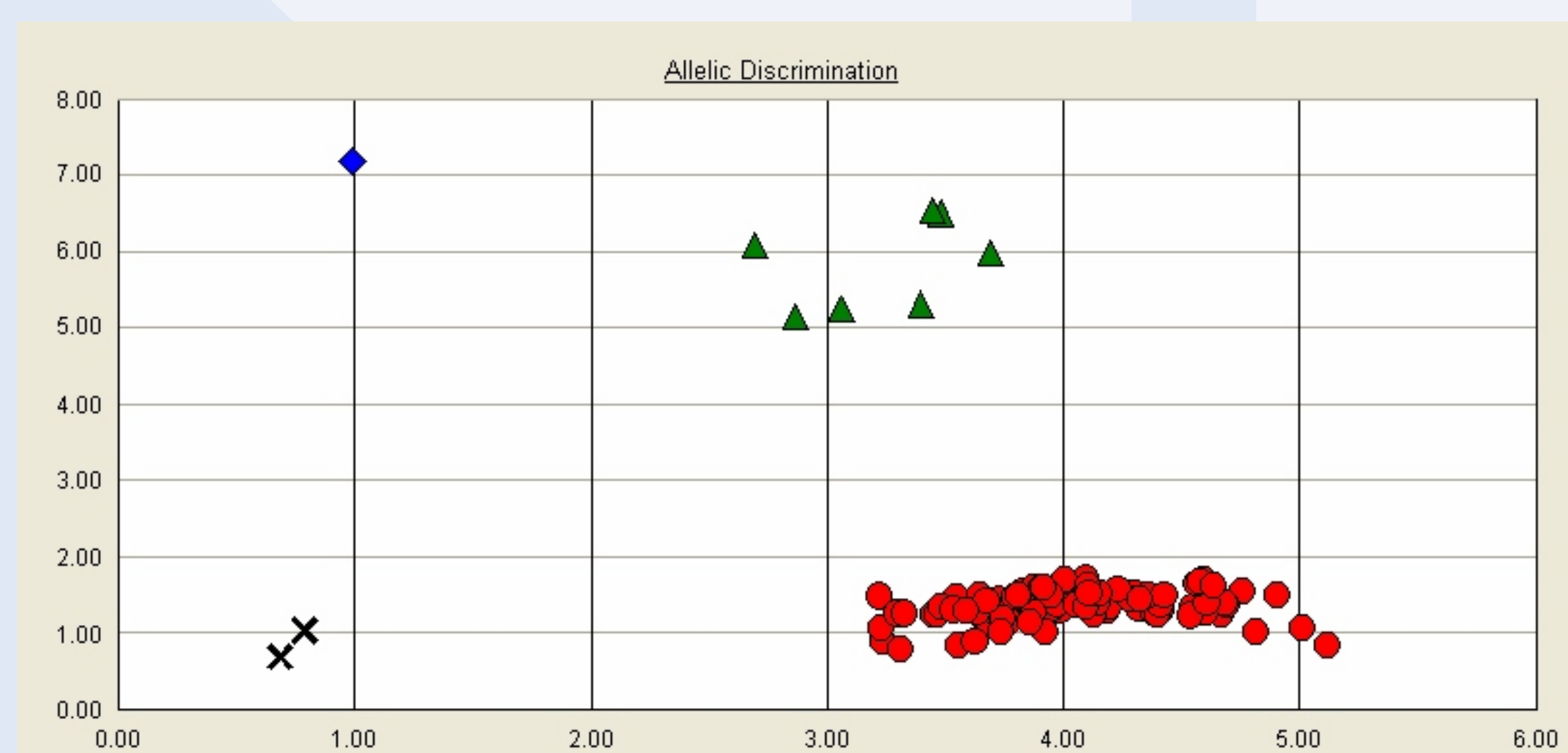


Figura 1- Gráfico aleloY x alelo X apresentado pelo software de análise. Os genótipos YY, XY e XX estão representados por \blacklozenge , \blacktriangle e \bullet respectivamente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As freqüências genotípicas encontram-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg nos dois grupos de pacientes. A análise por regressão logística demonstrou uma associação significativa somente entre o SNP intrônico rs3740067(C/G) do gene *ABCC2* e a farmacoresistência às DAEs (tabela 2, 3 e figura 2).

Tabela 2- Resultados da análise estatística para os SNPs dos genes *ABCB1*, *ABCC4*, *SCN1A*, *CACNA1A* e *RALBP1*.

Gene	SNP	p-valor (regressão logística)
ABCB1	rs2229109	0,6249
	rs3213619	0,3286
	rs9282564	0,3671
	rs2032586	#
	rs2235039	#
ABCC4	rs2274407	0,6718
SCN1A	rs2298771	0,9980
CACNA1A	rs4422842	0,9083
RALBP1	rs8092935	0,9819
	rs12454987	0,9795
	rs11559053	#
	rs1813100	0,0917
	rs12080	0,599
	rs1049553	0,1386
	rs329007	0,875
rs2855292	#	

Tabela 3- Resultados da análise estatística para os SNPs dos genes *ABCC2*.

SNP	β	CI 0.95 (β)		LRT	df	P value	OR	CI 0.95	
		Low	High					Low	High
rs2756104	-0.135	-0.779	0.496	0.176	1	0.6748	0.836	0.421	1.661
rs2756109	-0.692	-1.529	0.072	3.135	1	0.0766	0.406	0.163	1.008
rs2273697	-0.462	-1.362	0.380	0.261	3	0.9671	0.877	0.450	1.708
rs3740067	1.462	0.535	2.552	10.111	1	0.0000	4.09	2.502	6.601
rs3740066	-0.113	-0.749	0.516	0.123	1	0.7252	0.890	0.471	1.681
rs3740065	0.491	-1.399	2.382	0.289	1	0.5906	1.639	0.225	11.941

Note: LRT = Likelihood Ratio Test; df = degrees of freedom.

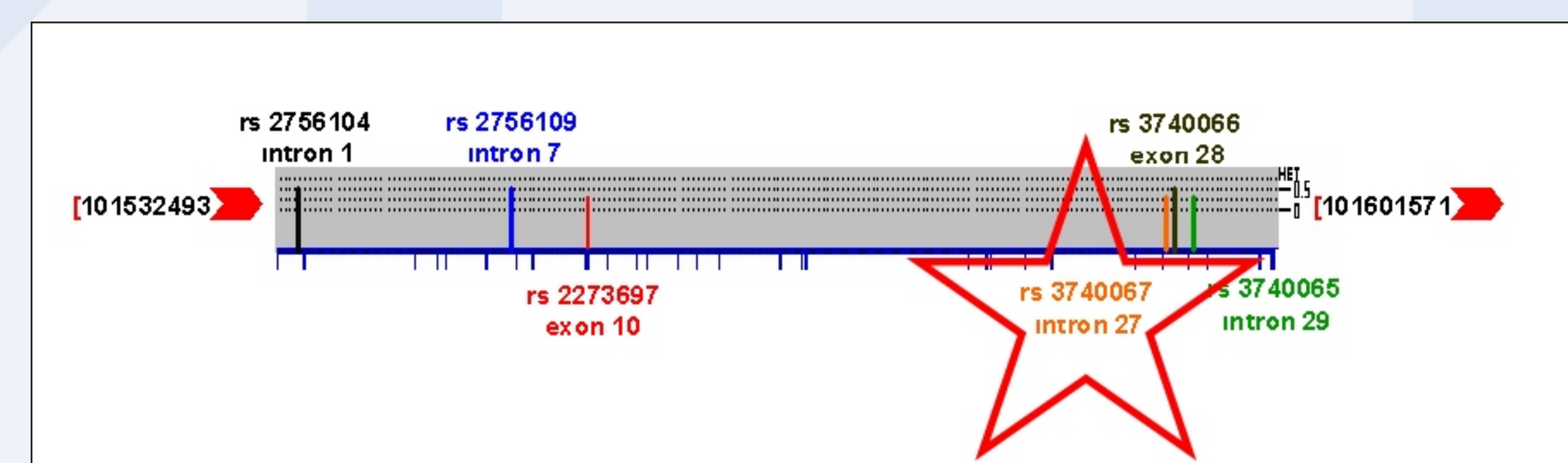


Figura 2- SNP rs3740067(C/G) do gene *ABCC2* que apresentou associação com a refratariedade

CONCLUSÕES

Foi encontrada uma associação significativa entre a presença do alelo não selvagem (alelo C) no SNP rs3740067(G \rightarrow C) do gene *ABCC2* e a refratariedade às DAEs. O significado clínico dessa associação deve ser melhor investigado.