

eP2087**Análise da contribuição de polimorfismos no gene CRBN na resposta à quimioterapia antineoplásica com talidomida em mieloma múltiplo**

Mariléa Furtado Feira, Luis Carlos Zanandrea Contin, Thayne Woycinck Kowalski, Lavínia Schüler-Faccini, Fernanda Sales Luiz Vianna - HCPA

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma proliferação maligna de plasmócitos monoclonais, e a introdução da talidomida no tratamento melhorou drasticamente o prognóstico dos pacientes. Recentemente a proteína Cereblon (Crbn) foi apontada como alvo direto da talidomida. Estudos tem demonstrado que a ligação talidomida-Crbn aumenta a afinidade de Crbn com os fatores de transcrição Ikaros (IKZF1) e Aiolos (IKZF3) e a Caseína Cinase (CK α), resultando em um efeito antiproliferativo sobre as células do Mieloma. O gene CRBN possui 11 éxons, sendo os três últimos, os que codificam o domínio de ligação à talidomida. O objetivo deste trabalho é avaliar três polimorfismos (rs1620675, rs1672770 e rs4183) no exón 11 do gene CRBN e analisar a relação das variantes coma resposta ao tratamento do Mieloma Múltiplo. A amostra utilizada foi de 68 pacientes com MM em tratamento com talidomida, recrutados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). A genotipagem ocorreu através de sequenciamento Sanger. Foi avaliada a associação entre os polimorfismos e parâmetros clínicos de diagnóstico, a resposta ao tratamento e efeitos adversos (Neuropatia Periférica) do Mieloma. O teste Qui-quadrado foi utilizado para comparações. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA (nº 14-0424). Dos pacientes avaliados, 51,5% eram mulheres e 83,3% se autodeclararam brancos. A média de idade no diagnóstico foi de 58,5 anos (DP \pm 10,9). Para a variante rs1620675, 74% apresentaram genótipo TT/TG, para rs1672770, a porcentagem de CT/TT foi de 88,4% e 71% apresentaram genótipo In/Del ou In/In na variante rs4183. Em 81,1% houve a presença de lesões líticas, 60,7% avaliados com Neuropatia Periférica e 77% tiveram recaída. Os polimorfismos estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg. Diferenças estatisticamente significativas entre as frequências genótípicas e as respostas clínicas ao tratamento com talidomida não foram observadas até o momento. Não são descartadas as hipóteses de que os polimorfismos avaliados influenciem em parâmetros bioquímicos não avaliados no presente estudo, ou que outros polimorfismos do gene CRBN possam estar associados as diferentes respostas ao tratamento. Assim, novas análises aumentando o número amostral serão realizadas buscando melhor entender o papel de Cereblon na resposta terapêutica da talidomida. Palavras-chaves: mieloma múltiplo, talidomida, farmacogenética