

**ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIANTES DE CRBN E A RESPOSTA AO TRATAMENTO DE MIELOMA MÚLTIPLO COM TALIDOMIDA.**

Mariléa Furtado Feira  
Orientadora: Doutora Fernanda Sales Luiz Vianna <sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Introdução**

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela presença de plasmócitos monoclonais (Figura 1), que acomete em sua maioria idosos. O MM apresenta grande impacto na qualidade de vida dos pacientes envolvidos, dessa forma, o melhor entendimento da patogênese da doença permitiu um avanço no conhecimento do estadiamento, prognóstico e no tratamento dessa patologia. Ainda assim, percebem-se diferentes respostas clínicas para os diferentes grupos de pacientes.

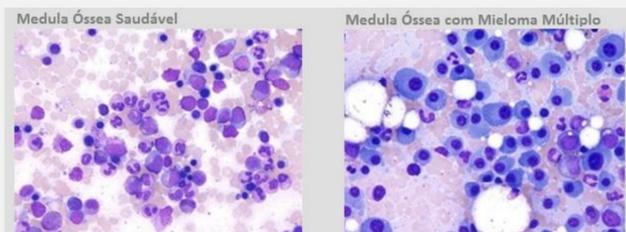


Figura 1: Mieloma Múltiplo – Proliferação de plasmócitos monoclonais. Imagem adaptada disponível em: <http://www.thrombocyte.com/causes-of-multiple-myeloma-cancer/>

Dentre as classes de medicamentos utilizados no tratamento, a talidomida é a principal representante dos imunomoduladores utilizados no Brasil, exercendo papel fundamental no tratamento, de forma que seu uso modificou de maneira importante a sobrevida dos pacientes.

A talidomida possui propriedades imunomodulatórias e antiangiogênicas e é utilizada no MM desde a década de 2000, no entanto, apenas após a descoberta da proteína Cereblon - codificada pelo *CRBN* (Figura 2), se iniciaram estudos da resposta da talidomida em nível molecular em pacientes com MM.

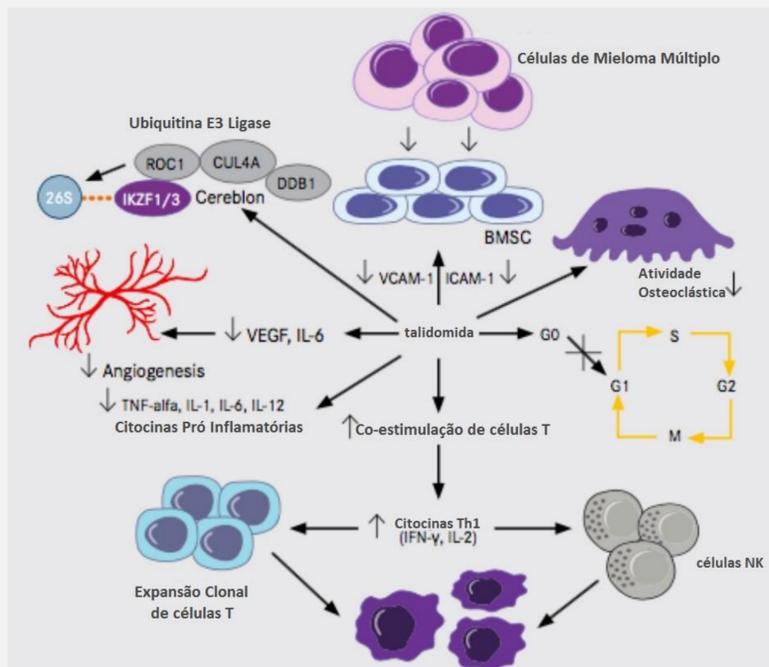


Figura 2: Ligação da talidomida ao Complexo E3 Ubiquitina-ligase e suas implicações. Estudos clínicos sugerem que a expressão de *CRBN* possa servir como biomarcador para prever a resposta a agentes imunomodulatórios em pacientes com MM. Imagem adaptada disponível em: <https://www.onclive.com/publications/oncology-live/2017/vol-18-no-07/beyond-multiple-myeloma-new-roles-for-imids?p=2/>

**Objetivo**

O objetivo desse trabalho foi verificar a existência de associação entre variantes no gene *CRBN* (Figura 3) e a resposta ao tratamento de MM com talidomida.

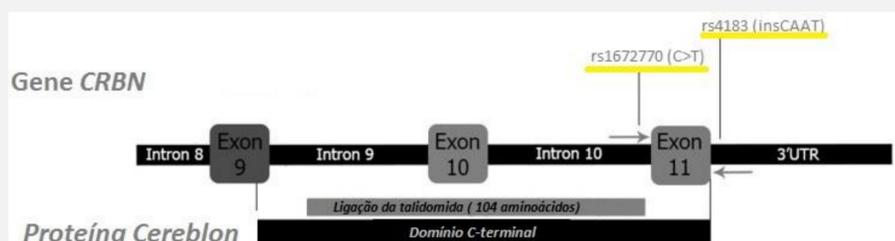


Figura 3: Variantes no gene *CRBN* que situam-se próximas a região que codifica a porção proteica de ligação de *CRBN*-talidomida. Variantes sublinhadas em amarelo foram analisadas neste estudo. Imagem adaptada disponível em: *Genomic and in silico analyses of CRBN gene and thalidomide embryopa thy in humans.* (<https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.10.003>)

**Materiais e Métodos**

A amostra foi composta por 87 pacientes com MM, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). A extração de DNA foi feita através do kit comercial *Genra Puregene Blood*. A sequência alvo foi amplificada pelo método de PCR Convencional e a análise realizada utilizando o programa *CodonCode Aligner*. Foram incluídas neste trabalho características clínicas dos pacientes e a ocorrência de efeitos adversos conhecidos decorrentes do tratamento com talidomida e comparado com a frequência alélica dos polimorfismos. Para a análise estatística, o programa *Statistical Package for Social Science for Windows (SPSS)* foi utilizado. Projeto aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA (nº 14-0424) - CAAE: 34711414.5.0000.5327).

**Resultados**

A amostra estudada apresentou média de idade de 60 anos. A maioria apresentava-se no diagnóstico com estadiamento clínico avançado – D&SIII=84% – que é baseado na combinação de fatores clínicos e massa tumoral. A maioria dos pacientes (55%) foram submetidos a transplante autólogo de medula óssea, sendo CTD (ciclofosfamida, talidomida e dexametasona) o esquema de quimioterapia de indução da remissão mais utilizado (59%). Resposta parcial muito boa a quimioterapia, ou melhor foi atingida em 67,5% dos pacientes. Além disso, neuropatia periférica, disfunção de um ou mais nervos periféricos, foi relatada em 55% dos casos. Foi identificada associação entre o genótipo TT - rs1672770 (Tabela1) e o genótipo In/In (rs4183; Tabela 2) e a progressão clínica após o tratamento de indução (p= 0.035 e p=0.037, respectivamente).

Tabela 1: Características clínicas dos pacientes em combinação com a frequência genotípica de *CRBN* rs1672770 Intron 10 C>T

Características	Todos N	CC	CT	TT	p
		N (%)	N (%)	N (%)	
Durie & Salmon stage	69				
I+II		1 (11)	6 (18)	4 (14)	
III		8 (88)	26 (81)	24 (86)	0.897
ISS stage	66				
I		2 (25)	1 (3)	1 (3)	
II		2 (25)	14 (46)	15 (53)	
III		4 (50)	15 (50)	12 (42)	0.249
Transplante autólogo de células-tronco	75	3 (30)	16 (47)	21 (67)	0.064
Resposta a Indução	70				
Resposta completa		0 (0)	3 (10)	9 (29)	
Resposta parcial muito boa		5 (55)	18 (60)	13 (41)	
Resposta parcial		4 (44)	9 (30)	5 (16)	

Tabela 2: Características clínicas dos pacientes em combinação com a frequência genotípica de *CRBN* rs4183 3'UTR insCAAT

Características	Todos N	Del/Del	Del/In	In/In	p
		N (%)	N (%)	N (%)	
Durie & Salmon stage	68				
I+II		0 (0)	7 (24)	4 (20)	
III		19 (100)	22 (75)	16 (80)	0.056
ISS stage	65				
I		1 (5)	2 (7)	1 (5)	
II		7 (38)	14 (51)	10 (50)	
III		10 (55)	11 (40)	9 (45)	0.901
Transplante autólogo de células-tronco	74	8 (42)	19 (57)	13 (59)	0.463
Resposta a Indução	69				
Resposta completa		2 (11)	5 (16)	5 (23)	
Resposta parcial muito boa		8 (44)	19 (63)	8 (38)	
Resposta parcial		8 (44)	6 (2)	4 (19)	
Progressão da doença		0 (0)	0 (0)	4 (19)	0.037

**Conclusão**

O perfil clínico do grupo de pacientes desse estudo estava de acordo com a literatura. Não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre as variantes genéticas estudadas e os efeitos adversos, tais como neuropatia periférica e trombose venosa profunda. Encontramos associação entre o genótipo TT e o genótipo In/In do gene *CRBN* e doença progressiva após o tratamento de indução. As análises e os resultados desse estudo ainda devem ser melhor exploradas, especialmente no que diz respeito aos demais esquemas terapêuticos utilizados concomitantemente à talidomida. No entanto, os resultados preliminares descritos aqui parecem confirmar o papel do *CRBN* no MM. Novas abordagens com *CRBN*, assim como seus alvos em uma amostra maior podem auxiliar no manejo de pacientes com MM em uso de talidomida, maximizando a resposta terapêutica.