

ASSOCIAÇÃO DE SNPs NO GENE DO RECEPTOR PXR (NR1I2) COM RESPOSTA TERAPÊUTICA DE ESTATINAS E COM DESENVOLVIMENTO DE EFEITOS ADVERSOS

¹Lütkemeyer, L. M., ²Marian, R. B., ³Lima, L. O., ⁴Smiderle, L., ⁵Hutz, M. H., ⁶Almeida, S., ⁷Fiegenbaum, M.

^{1,2,4}Laboratório de Biologia Molecular, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre/RS,

^{6,7}Departamento de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre/RS,

^{3,5}Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre/RS.

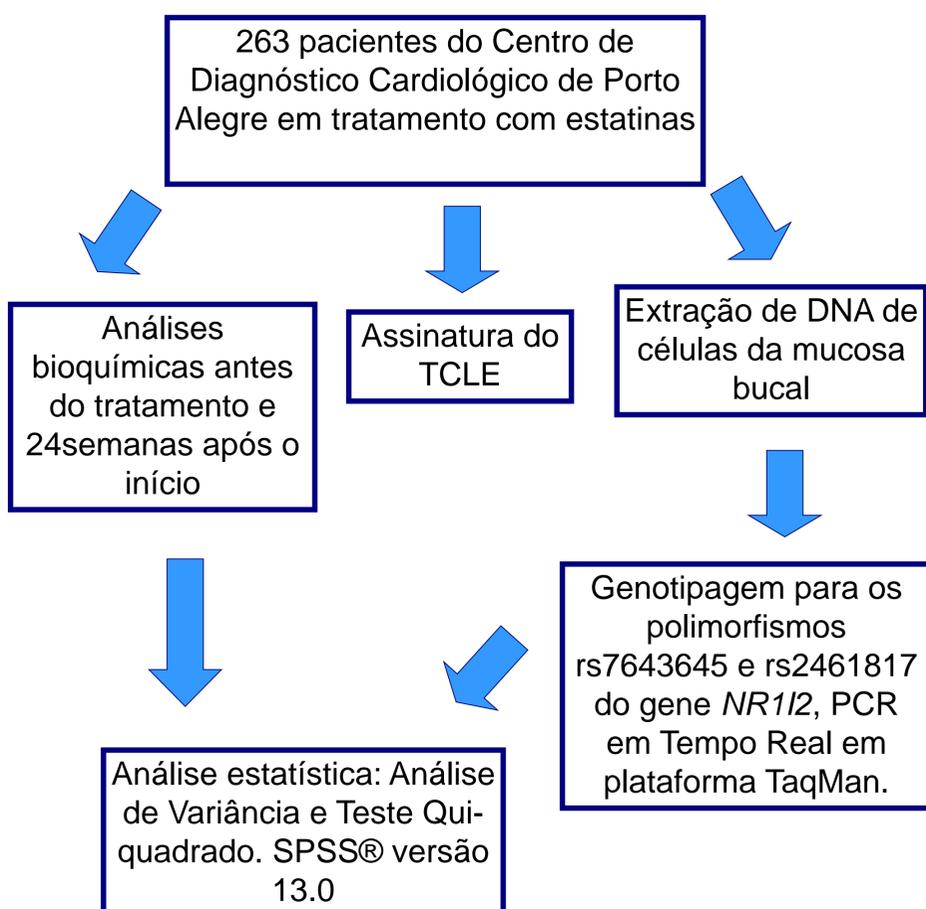
INTRODUÇÃO:

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morbimortalidade em todo o mundo. Entre seus fatores de risco está a hiperlipidemia, caracterizada pelo aumento dos níveis de triglicerídeos e do colesterol sérico de lipoproteínas de baixa-densidade (LDL-C) e a redução do nível de colesterol sérico de lipoproteínas de alta-densidade (HDL-C). Como dois terços do colesterol são sintetizados pelo próprio organismo, é possível reduzir os seus níveis séricos mediante a inibição da sua biossíntese. As estatinas são fármacos que inibem por competição a enzima HMG-CoA redutase, participante da biossíntese do colesterol. E o PXR (*pregnane X receptor*) é uma proteína relacionada ao metabolismo destes fármacos.

OBJETIVO:

Verificar a influência de polimorfismos do gene codificante do PXR (*NR1I2*) na eficácia do tratamento com estatinas e em seus consequentes efeitos adversos.

MÉTODOS:



RESULTADOS:

Associação com eficácia hipolipemiante

Para o polimorfismo rs2461817, homozigotos CC apresentaram um aumento significativamente maior nos níveis de HDL-C quando comparados aos genótipos AA e AC ($8,9\% \pm 28,1$ vs. $-0,2\% \pm 18,2$ e $0,4\% \pm 22,1$, respectivamente, $p = 0,027$) (Tabela 1). O polimorfismo rs7643645 não foi associado à resposta hipolipemiante.

Tabela 1. Média, desvio padrão e nível de significância (p) da alteração percentual dos níveis bioquímicos analisados para o polimorfismo rs2461817 do gene *NR1I2*.

	Genótipos			p
	AA	AC	CC	
n	34	134	95	
Colesterol total	$-25,72 \pm 14,90$	$-26,41 \pm 13,32$	$-25,81 \pm 11,96$	0,881
HDL-C	$-0,16 \pm 18,20$	$0,44 \pm 22,09$	$8,90 \pm 28,08$	0,027
LDL-C	$-34,67 \pm 20,30$	$-37,03 \pm 17,19$	$-34,84 \pm 18,02$	0,811
Triglicerídeos	$-12,81 \pm 36,62$	$-3,96 \pm 38,53$	$-15,20 \pm 30,02$	0,088

Associação com o desenvolvimento de efeitos adversos

Para o polimorfismo rs2461817, o genótipo homozigoto AA foi mais frequente ($n=13$, 37,1%) entre os pacientes que apresentaram efeito adverso quando comparados ao grupo controle ($n=16$, 14,8%, $p=0,017$) (Tabela 2). O polimorfismo rs7643645 não foi associado ao desenvolvimento de efeitos adversos.

Tabela 2. Comparação das frequências genóticas do polimorfismo rs2461817 no gene *NR1I2* entre pacientes com e sem efeitos adversos.

Genótipos	Controle	Efeitos Adversos	p
AA	14,8%	37,1%	
AC	49,1%	37,1%	0,017
CC	36,1%	25,7%	

CONCLUSÕES:

Nossos resultados sugerem a influência de uma variante genética no *NR1I2* sobre a farmacogenética de estatinas, entretanto estudos posteriores devem ser realizados para confirmar as associações encontradas.