

Influência da variabilidade genética em enzimas do complexo citocromo P450 no tratamento da malária por *Plasmodium vivax*

Ana Carolina R. Silvino¹, Gabriel L. Costa¹, Cor J. Fontes², Luzia H. Carvalho¹, Cristiana F. A. de Brito¹, Taís N. de Sousa¹

¹*Biologia Molecular e Imunologia da Malária, CPqRR-FIOCRUZ; Avenida Augusto de Lima 1715, Barro Preto, 30190-002, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. E-mail: anacsilvino@hotmail.com; tais@cpqrr.fiocruz.br* ²*Universidade Federal do Mato Grosso; Avenida Fernando Corrêa da Costa 2367, Boa Esperança, Cuiabá, Mato Grosso, Brasil.*

A primaquina (PQ) é a única droga atualmente licenciada com potente ação hipnozoítica indicada no tratamento das recaídas de *P. vivax*. Entretanto, sua eficácia é dependente principalmente de sua metabolização pela enzima citocromo P450 2D6 (CYP2D6) cuja alta prevalência de polimorfismos, determinantes de uma atividade lenta ou intermediária da enzima, afeta a farmacocinética das drogas em geral. Nesse contexto, o estudo tem por finalidade investigar se polimorfismos em CYP2D6 estão associados à falha terapêutica em indivíduos infectados por *P. vivax*. Foram selecionadas 46 amostras de indivíduos que apresentaram uma recaída (39%) ou mais de duas recaídas (61%). As amostras foram genotipadas por PCR em Tempo Real para cinco polimorfismos de base única (SNP) em CYP2D6: G1846A, G2988A, G3183A, C100T e C1023T. Observou-se a presença do alelo mutado em três dos SNPs analisados: G1846A (36,4%), C100T (12,1%) e C1023T (3,0%). Após a genotipagem, correlacionou-se a variabilidade na enzima à ocorrência de episódios de recaídas. Observou-se uma maior frequência de indivíduos com um ou mais polimorfismos no grupo de múltiplas recaídas (94%; $P=0,0003$). Adicionalmente, investigou-se se o metabolismo alterado da cloroquina (CQ) por polimorfismos em CYP2C8 poderia contribuir para as recorrências de malária vivax, uma vez que as concentrações plasmáticas de PQ podem aumentar quando coadministrado com CQ. Foram genotipados dois SNPs nessa enzima (A805T e G461A). Observou-se que indivíduos que carregam um alelo mutado frequentemente recaem mais cedo (< 42 dias) ($41,0 \pm 30,8$ dias para indivíduos mutados vs $58,5 \pm 37,4$ dias para indivíduos sem mutação; $P=0,025$). Além disso, observou-se que uma quantidade significativa de recaídas em carreadores de alelos mutados de CYP2D6 ou CYP2C8 foi causada por parasitos similares ou idênticos ao da infecção inicial. Assim, polimorfismos nas enzimas estudadas parecem alterar a metabolização da PQ, contribuindo, possivelmente, para recaídas da doença.

Palavras-chave: Variabilidade genética, CYP2D6, CYP2C8.

Apoio: CNPq; FIOCRUZ; PIBIC/ CNPq; FAPEMIG.