

Farmacogenômica e a diversidade genética da população brasileira

A população brasileira é uma das mais heterogêneas do mundo, em consequência de cinco séculos de miscigenação entre três raízes ancestrais: os ameríndios autóctones, os europeus e os africanos subsaarianos. Essa heterogeneidade e miscigenação têm implicações importantes no desenho e interpretação de ensaios clínicos farmacogenéticos, na implementação dos princípios de farmacogenética/farmacogenômica (FGx), na prescrição de medicamentos e, ainda, em relação à extrapolação de dados farmacogenéticos obtidos em outras populações. O paradigma populacional em FGx emerge da observação de que a frequência de inúmeros polimorfismos em “farmacogenes” varia amplamente entre as populações. Um exemplo extremo disso ocorre no gene *CYP3A5* que codifica a enzima CYP3A5, importante via de eliminação de diversos medicamentos de uso clínico, tais como os imunossuppressores tacrolimus e ciclosporina. A frequência do alelo variante *CYP3A5*3*, que codifica uma isoforma inativa de CYP3A5, é < 10% entre as populações subsaarianas e > 90% entre europeus. No entanto, a frequência do alelo *CYP3A5*3* em brasileiros sadios vivendo no Rio de Janeiro e que se autodeclararam como brancos ou pretos (conforme o critério oficial do censo brasileiro) foi de 78% e 32%, respectivamente (*Pharmacogenomics* 2007; 8:1299-306). Ou seja, o alelo *CYP3A5*3* é três vezes mais frequente entre brasileiros autodeclarados pretos (32%) do que nos africanos (< 10%), e ocorre com menor frequência em brasileiros autodeclarados brancos (78%) do que nos europeus (> 95%). A miscigenação de nossa população pode explicar essas discrepâncias, pois, independentemente da autodeclaração por “cor/raça” (na terminologia do censo brasileiro), a maioria dos brasileiros tem ancestralidade européia e africana, às quais se soma, em um número significativo de indivíduos, a ancestralidade ameríndia (*Pharmacogenomics in Admixed Populations*. Landes Bioscience; 2007). É razoável pensar que a contribuição da ancestralidade européia nos indivíduos autodeclarados pretos explique a maior frequência do alelo *CYP3A5*3* neste grupo, em relação aos africanos; da mesma forma, a presença de ancestralidade africana explicaria a menor frequência de *CYP3A5*3* nos autodeclarados brancos, comparados aos europeus. A situação exemplificada pelo alelo *CYP3A5*3* foi observada com outros polimorfismos farmacogenéticos estudados por nosso grupo (*Pharmacogenet Genomics* 2007; 17:765-72; *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 3:253-6). Esse conjunto de dados indica que é claramente inapropriada a extrapolação de dados farmacogenéticos obtidos em grupos relativamente homogêneos (europeus, norte-americanos brancos ou africanos subsaarianos) para a população brasileira, heterogênea e miscigenada (*Trends Pharmacol Sci* 2005; 26:196-201).

O reconhecimento desse fato motivou a criação da Rede Nacional de Farmacogenética (REFARGEN; <http://www.refargen.org.br>), um consórcio de 18 grupos de pesquisadores de diferentes instituições brasileiras, com a missão de promover a pesquisa e a educação em FGx no Brasil, com impacto na saúde da população. Em estudos recentes, os pesquisadores da REFARGEN empregaram métodos de regressão logística para investigar a influência da ancestralidade genética individual – estimada por meio de polimorfismos de inserção/deleção, validados como marcadores de ancestralidade (*Ann Human Genet* 2006; 70:658-65) – na distribuição de frequência de polimorfismos farmacogenéticos em brasileiros. Os resultados indicam que a miscigenação de nossa população deve ser tratada como uma variável contínua que não é adequadamente representada pela distribuição dos indivíduos em categorias arbitrárias de “raça/cor”. No contexto da prescrição medicamentosa, isso implica que cada paciente deve ser tratado como um indivíduo e não como um “exemplar de uma raça”, e que a noção de medicamentos “raça”-específicos é inaceitável, especialmente no caso de populações miscigenadas.

Guilherme Suarez-Kurtz

Rede Nacional de Farmacogenética / Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil.

kurtz@inca.gov.br